

## College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2014010052

Datum 31 januari 2014  
Betreft Standpunt transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale 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. F.J.L. Roepnarain  
T +31 (0)20 797 8707

**Onze referentie**

2014010052

Geachte mevrouw Schippers,

Graag bieden wij u het rapport aan met ons standpunt over transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale levermetastasen.

Het CVZ concludeert dat TACE en/of LITT niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling noch als salvage therapie bij niet-resectable levermetastasen van colorectaal carcinoom. Deze behandelingen voor de bovengenoemde indicatie behoren daarmee niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

**Bijlage:** Standpunt Transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale levermetastasen

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of  
laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij  
colorectale levermetastasen

Datum 28 januari 2014  
Status Definitief



## Colofon

Volgnummer	2014009051
Contactpersoon	mw. drs. J.S Frankema-Mourer +31 (0)20 797 86 56
Afdeling	Sector Zorg



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

<b>1</b>	<b>Inleiding—6</b>
1.1	Aanleiding—6
1.2	Centrale vraag—6
1.3	Leeswijzer—6
<b>2</b>	<b>Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—7</b>
2.1	Wat zijn de criteria?—7
2.2	Hoe toetsen wij?—7
<b>3</b>	<b>Voldoet de zorgnorm aan de criteria?—9</b>
3.1	Om welke indicatie gaat het?—9
3.2	Voldoet de zorgnorm bij behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen met TACE en/of LITT 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
<b>4</b>	<b>Consultatie—11</b>
<b>5</b>	<b>Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—13</b>
<b>6</b>	<b>Consequenties voor de praktijk—15</b>
6.1	Zorgactiviteiten—15
6.2	Aanspraakcode—15



## Samenvatting

Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk van transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale levermetastasen.

Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende maligniteit. Ongeveer 50-60% van de patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelen gedurende het beloop levermetastasen, waarvan slechts 15-30% resectabel zijn. Indien de levermetastasen niet resectabel zijn, komt de patiënt in aanmerking voor systemische chemotherapie of voor lokale niet-chirurgische therapieën.

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) is een methode, waarbij tumorweefsel vernietigd wordt door selectieve (lokale) toediening van chemotherapie en embolisatie van de arteriële vaatvoorziening naar de levermetastasen. Bij de conventionele TACE wordt een emulsie van chemotherapeutica met lipiodol toegediend. Nieuwe TACE technieken gebruiken emboliserende partikels voor de procedure: (drug-eluting) microsferen (DEM), zoals kralen (drug eluting beads= DEB) die geladen zijn met chemotherapeutica.

Laser geïnduceerde interstitiële thermotherapie (LITT) is een lokale thermale ablatie techniek, waarbij tumorweefsel wordt vernietigd door lokale verhitting van levermetastasen met behulp van lasertherapie.

Het CVZ heeft in 2008 een systematische review laten verrichten naar niet-chirurgische locoregionale technieken bij primair levercelcarcinoom en levermetastasen door Kleijnen Systematic Reviews Ltd, en heeft naar aanleiding van de resultaten hiervan op 19 mei 2009 een standpunt uitgebracht, waarbij geconcludeerd werd, dat voor de behandeling van levermetastasen alleen arteria hepatica infusie voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk, en dus niet TACE, LITT of andere locoregionale technieken.

Er is nog steeds onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit voor de effectiviteit van TACE en/of LITT als behandeling voor niet-resectable levermetastasen van colorectaal carcinoom. TACE en/of LITT voldoen derhalve niet aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling noch als salvage therapie bij niet-resectable levermetastasen van colorectaal carcinoom.



## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Naar aanleiding van een geschil over de vergoeding van de kosten van een transarteriële chemoembolisatie (TACE) en laser geïnduceerde interstitiële thermotherapie (LITT) voor de behandeling van niet-resectabele levermetastasen van een sigmoidcarcinoom heeft de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekering (SKGZ) op 23 mei 2013 het CVZ verzocht te beoordelen of deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### 1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of een transarteriële chemoembolisatie (TACE) en laser geïnduceerde interstitiële thermotherapie (LITT) voor de behandeling van niet-resectabele levermetastasen van een sigmoidcarcinoom 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 Transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale levermetastasen niet 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.

## 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?

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale levermetastasen

#### 3.2 Voldoet de zorgnorm bij behandeling van patiënten met colorectale levermetastasen met TACE en/of LITT aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?

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

##### 3.2.1 *Aandoening*

Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende maligniteit en komt bij mannen iets vaker voor dan bij vrouwen<sup>1</sup>. In Nederland worden per jaar meer dan 13.000 nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom gediagnostiseerd<sup>1</sup>. Ten tijde van de diagnose colorectaal carcinoom hebben 25% van de patiënten al levermetastasen. Ongeveer 50-60% van de patiënten ontwikkelen gedurende het beloop levermetastasen

##### 3.2.2 *Standaardbehandeling*

De primaire behandeling van colorectaal carcinoom wordt bepaald aan de hand van het stadium en wordt beschreven in de (concept)richtlijn Colorectaal carcinoom. Ongeveer 50-60% van de patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelen gedurende het beloop levermetastasen, waarvan slechts 15-30% resectabel zijn. Indien de levermetastasen niet resectabel zijn, komt de patiënt in aanmerking voor systemische chemotherapie of voor lokale niet-chirurgische therapieën. Lokale niet-chirurgische therapieën zijn onder te verdelen in thermale ablatieve therapieën, vasculaire en niet-vasculaire therapieën<sup>1</sup>. Het CVZ heeft in 2008 een systematische review laten verrichten naar niet-chirurgische locoregionale technieken bij primair levercelcarcinoom en levermetastasen door Kleijnen Systematic Reviews Ltd, en heeft naar aanleiding van de resultaten hiervan op 19 mei 2009 een standpunt uitgebracht, waarbij geconcludeerd werd, dat alleen arteria hepatica infusie voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van levermetastasen.

##### 3.2.3 *Nieuwe behandeling*

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) is een methode, waarbij tumorweefsel vernietigd wordt door selectieve (lokale) toediening van chemotherapie en embolisatie van de arteriële vaatvoorziening naar de levermetastasen<sup>6</sup>. Bij de conventionele TACE wordt een emulsie, bestaande uit een combinatie van chemotherapeutica met lipiodol (vaso-occlusief), in segmentale arteriën toegediend<sup>6</sup>. De embolisatie van de arteriën naar de tumor, leidt tot ischemie van het tumorweefsel. Door de vasculaire occlusie ontstaan er ook hogere concentraties van de chemotherapeutica in het tumorweefsel, die langdurig aanhouden.

Laser geïnduceerde interstitiële thermotherapie (LITT) is een lokale thermale ablatietechniek, waarbij tumorweefsel wordt vernietigd door lokale verhitting met behulp van lasertherapie (golflengte 800-1640 nm).

Voor de te beoordelen interventies geldt dat ze kunnen worden toegepast bij niet-resectabele colorectale levermetastasen ipv systemische chemotherapie als eerste of meerdere lijns therapie bij afwezigheid van extrahepatische metastasen. TACE en/of LITT kunnen ook toegepast worden als salvage therapie, indien patiënten uitbehandeld zijn met chemotherapie of geen chemotherapie kunnen verdragen.

Het CVZ heeft in een standpunt van 2009 geconcludeerd, dat TACE en LITT voor de behandeling van levermetastasen niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### 3.2.4 *Vraagstelling literatuuronderzoek*

De vraag is of TACE (met lipiodol/drug eluting beads of microsferen) en LITT voor de behandeling van niet-resectabele levermetastasen bij colorectaal carcinoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling of als salvage therapie

#### 3.2.5 *Resultaten literatuuronderzoek*

In de literatuur search werden 31 publicaties (bijlage 2), 3 standpunten (bijlage 3) en 2 richtlijnen (bijlage 4) over TACE bij levermetastasen gevonden. Er werden 2 publicaties (bijlage 2), 2 standpunten (bijlage 3) en 1 richtlijn over LITT bij levermetastasen (bijlage 4) gevonden.

#### 3.2.6 *Effectiviteit volgens studies*

Het CVZ heeft de effectiviteit beoordeeld op grond van de gerandomiseerde studie TACE en niet-vergelijkende studies over de Conventionele TACE, TACE icm LITT, de TACE en de DEBIRI-TACE. Voor de nadere uitwerking omtrent de effectiviteit verwijst het CVZ naar paragraaf 3.2 van de achtergrondrapportage.

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

Op basis van de beschikbare literatuur concludeert het CVZ dat Transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale levermetastasen niet 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 14 oktober 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

De Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Radiologie en Medische Oncologie werden geconsulteerd.

Het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie concludeerde na enig intern overleg dat de stellingname van CVZ juist is en had verder geen inhoudelijk commentaar. De Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie en Medische Oncologie hebben niet gereageerd.



## 5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

De behandeling van Transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale levermetastasen kan niet worden beschouwd als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling kan om die reden niet worden vergoed of verstrekt uit de basisverzekering.





## 6 Consequenties voor de praktijk

### 6.1 Zorgactiviteiten

#### *TACE*

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 de vaten.

#### *LITT*

Er bestaat geen specifieke zorgactiviteit voor LITT. Meer algemeen kan de behandeling worden geschaard onder de volgende zorgactiviteit: 080059; Laser-ablatie aandoening.

### 6.2 Aanspraakcode

#### *TACE*

Deze 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 van noodzakelijk is om voor TACE een specifieke zorgactiviteitcode met passende aanspraakcode aan te maken.

#### *LITT*

Deze zorgactiviteit is momenteel niet voorzien van een aanspraakcode. Aangezien LITT als behandeling voor niet-resectabele levermetastasen niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk op basis van het standpunt uit 2009 en het voorliggende standpunt met betrekking tot de (her)beoordeling voor de indicatie niet-resectabele levermetastasen van het colorectaal carcinoom, is het toekennen van een aanspraakcode van toepassing. Omdat de relevante zorgactiviteit potentieel breder is dan alleen LITT, dient deze een oranje aanspraakcode te krijgen (2601). In overleg met DBC-Onderhoud zal worden onderzocht of het mogelijk is voor LITT een specifieke zorgactiviteitcode aan te maken die wellicht voorzien kan worden van een "rode" aanspraakcode (1602) om aan te geven dat het een behandeling betreft die niet voldoet aan de criteria voor vergoeding vanuit de basisverzekering.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

Achtergrondrapportage beoordeling stand van  
de wetenschap en praktijk

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) en/of laser  
geïnduceerde thermotherapie (LITT) bij colorectale  
levermetastasen

Datum 28 januari 2014



## Colofon

Volgnummer	2013084370
Contactpersoon	mw. drs. J.S Frankema-Mourer +31 (0)20 797 86 56
Afdeling	Pakket
ICD-10 code Zorgactiviteit	C18.7
Auteurs	mw. drs. J.S. Frankema-Mourer, mw. drs J. Heymans.



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

<b>1</b>	<b>Inleiding—7</b>
1.1	Aanleiding—7
1.2	Achtergrond colorectaal carcinoom—7
1.2.1	Epidemiologie colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen—7
1.2.2	Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling levermetastasen bij colorectaal carcinoom—7
1.2.3	Te beoordelen interventie—8
1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—9
1.3.1	Vraagstelling—9
1.3.2	Patiëntenpopulatie—9
1.3.3	Relevante belangrijkste uitkomstmaten—9
1.3.4	Relevante follow-up duur—9
1.3.5	Vereiste methodologische studiekekenmerken—9
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies—11</b>
2.1	Zoektermen—11
2.2	Databases & websites—11
2.3	Selectiecriteria—11
<b>3</b>	<b>Resultaten—13</b>
3.1	Resultaten literatuursearch—13
3.2	Effectiviteit—13
3.3	Standpunten en richtlijnen—15
<b>4</b>	<b>Bespreking—17</b>
<b>5</b>	<b>Inhoudelijke consultatie—19</b>
<b>6</b>	<b>Standpunt stand van wetenschap &amp; praktijk—21</b>
<b>7</b>	<b>Literatuurlijst—23</b>
	<b>Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies—25</b>
	<b>Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—30</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht van standpunten—35</b>





## Samenvatting

Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende maligniteit. Ongeveer 50-60% van de patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelen gedurende het beloop levermetastasen, waarvan slechts 15-30% resectabel zijn. Indien de levermetastasen niet resectabel zijn, komt de patiënt in aanmerking voor systemische chemotherapie of voor lokale niet-chirurgische therapieën.

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) is een methode, waarbij tumorweefsel vernietigd wordt door selectieve (lokale) toediening van chemotherapie en embolisatie van de arteriële vaatvoorziening naar de levermetastasen. Bij de conventionele TACE wordt een emulsie van chemotherapeutica met lipiodol toegediend. Nieuwe TACE technieken gebruiken emboliserende partikels voor de procedure: (drug-eluting) microsferen (DEM), zoals kralen (drug eluting beads= DEB) die geladen zijn met chemotherapeutica.

Laser geïnduceerde interstitiële thermotherapie (LITT) is een lokale thermale ablatie techniek, waarbij tumorweefsel wordt vernietigd door lokale verhitting van levermetastasen met behulp van lasertherapie.

Het CVZ heeft in 2008 een systematische review laten verrichten naar niet-chirurgische locoregionale technieken bij primair levercelcarcinoom en levermetastasen door Kleijnen Systematic Reviews Ltd, en heeft naar aanleiding van de resultaten hiervan op 19 mei 2009 een standpunt uitgebracht, waarbij geconcludeerd werd, dat voor de behandeling van levermetastasen alleen arteria hepatica infusie voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk, en dus niet TACE, LITT of andere locoregionale technieken.

Er is nog steeds onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit voor de effectiviteit van TACE en/of LITT als behandeling voor niet-resectable levermetastasen van colorectaal carcinoom. TACE en/of LITT voldoen derhalve niet aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling noch als salvage therapie bij niet-resectable levermetastasen van colorectaal carcinoom.



## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Naar aanleiding van een geschil over de vergoeding van de kosten van een transarteriële chemoembolisatie (TACE) en laser geïnduceerde interstitiële thermotherapie (LITT) voor de behandeling van niet-resectabele levermetastasen van een sigmoidcarcinoom heeft de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekering (SKGZ) op 23 mei 2013 het CVZ verzocht te beoordelen of deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### 1.2 Achtergrond colorectaal carcinoom

#### 1.2.1 *Epidemiologie colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen*

Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende maligniteit en komt bij mannen iets vaker voor dan bij vrouwen<sup>1</sup>. In Nederland worden per jaar meer dan 13.000 nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom gediagnostiseerd<sup>1</sup>. Ten tijde van de diagnose colorectaal carcinoom hebben 25% van de patiënten al levermetastasen. Ongeveer 50-60% van de patiënten ontwikkelen gedurende het beloop levermetastasen<sup>2</sup>.

#### 1.2.2 *Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling levermetastasen bij colorectaal carcinoom*

De primaire behandeling van colorectaal carcinoom wordt bepaald aan de hand van het stadium en wordt beschreven in de (concept)richtlijn Colorectaal carcinoom<sup>1</sup>. In deze achtergrondrapportage wordt alleen de standaard behandeling van colorectale levermetastasen nader toegelicht.

##### *Locale chirurgie*

Indien levermetastasen resectabel zijn, heeft een in opzet curatieve partiële leverresectie de voorkeur boven systemische therapie. Na resectie van levermetastasen hebben geselecteerde patiëntengroepen een 5-jaars overleving van 30% tot 60% in recente publicaties<sup>1</sup>. Slechts 15-30% van de levermetastasen blijken echter resectabel te zijn, vanwege locale irresectabiliteit, extrahepatische uitbreiding of inoperabiliteit<sup>1</sup>.

Bij normaal leverparenchym, dient minimaal 20 procent van de lever over te blijven na resectie (=rest volume)<sup>1</sup>. Indien er primair onvoldoende leverparenchym zou overblijven na resectie kan inductie systemische therapie om de levermetastasen te verkleinen en/of vena porta embolisatie om hypertrofie van de toekomstige restlever te induceren en/of resectie in 2 stadia worden overwogen<sup>1</sup>. Leverresecties en combinatiebehandelingen worden alleen uitgevoerd in expertise centra<sup>1</sup>.

##### *Lokale niet-chirurgische therapieën*

Indien de levermetastasen niet resectabel zijn, dan komt de patient oa in aanmerking voor lokale niet-chirurgische therapieën, waarbij lokaal tumorweefsel vernietigd wordt<sup>1</sup>. Lokale niet-chirurgische therapieën zijn onder te verdelen in thermale ablatieve therapieën, vasculaire en niet-vasculaire therapieën<sup>1</sup>. Het CVZ heeft in 2008 een systematische review laten verrichten naar niet-chirurgische locoregionale technieken bij primair levercelcarcinoom en levermetastasen door Kleijnen Systematic Reviews Ltd, en heeft naar aanleiding van de resultaten hiervan op 19 mei 2009 een standpunt uitgebracht, waarbij geconcludeerd werd, dat alleen arteria hepatica infusie voldoet aan stand van de

wetenschap en praktijk voor de behandeling van levermetastasen.

#### *Systemische therapie*

Systemische chemotherapie wordt niet standaard gegeven als peri-operatieve of adjuvante therapie bij resectabele metastasen<sup>1</sup>.

Patiënten met primair niet-resectabele, maar potentieel resectabele levermetastasen dienen behandeld te worden met tenminste doublet chemotherapie met fluoropyrimidine + oxaliplatin (FOLFOX) of irinotecan (FOLFIRI) in combinatie met targeted therapie, dwz antilichamen tegen endothelial growth factor receptor (cetuximab, panitumumab) of vascular endothelial growth factor (bevacuzimab)<sup>1</sup>.

Patiënten met niet-resectabele metastasen, bij wie geen lokale palliatie van symptomatische metastasen wordt nagestreefd, en die in goede conditie zijn en voor behandeling met meerdere lijnen chemotherapie in aanmerking komen, is de standaard eerstelijns behandeling, systemische chemotherapie plus bevacuzim<sup>1</sup>. Voor deze groep patiënten is fluoropyrimidine monotherapie een volwaardig alternatief voor combinatie chemotherapie<sup>1</sup>. Voor de overige patiënten (lokale palliatie, matige conditie) heeft combinatie chemotherapie (fluoropyrimidine + oxaliplatin of irinotecan) de voorkeur<sup>1</sup>. Met de huidige chemotherapie regimes worden mediane overlevingen gerapporteerd tot 2 jaar<sup>3-5</sup>.

### 1.2.3

#### *Te beoordelen interventie*

Transarteriële chemoembolisatie (TACE) is een methode, waarbij tumorweefsel vernietigd wordt door selectieve (lokale) toediening van chemotherapie en embolisatie van de arteriële vaatvoorziening naar de levermetastasen<sup>6</sup>. Bij de conventionele TACE wordt een emulsie, bestaande uit een combinatie van chemotherapeutica met lipiodol (vaso-occlusief), in segmentele arteriën toegediend<sup>6</sup>. De embolisatie van de arteriën naar de tumor, leidt tot ischemie van het tumorweefsel. Door de vasculaire occlusie ontstaan er ook hogere concentraties van de chemotherapeutica in het tumorweefsel, die langdurig aanhouden<sup>6,7</sup>. Complicaties treden op in 10%<sup>8</sup>. De meest voorkomende complicatie van TACE is het post-embolisatie syndroom, met pijn in de rechter bovenbuik, misselijkheid en braken, verhoogde leverenzymen en koorts<sup>7</sup>. Andere complicaties zijn acuut leverfalen, leverabcessen, biloom, cholecystitis, tractus digestivus bloeding, thrombose of dissectie van de arteria hepatica en mesenteriaal ischemie<sup>7,8</sup>. Bij recentere varianten van TACE, worden met emboliserende partikels: (drug-eluting) microsferen (DEM-TACE), zoals polyvinyl alcohol kralen (drug eluting beads=DEB-TACE) beladen met irinotecan (DEBIRI) of andere chemotherapeutica, toegediend<sup>6,7</sup>. De hoeveelheid chemotherapie, die de circulatie bereikt is lager dan bij de conventionele TACE met lipiodol, terwijl lokaal de concentratie hoger is<sup>6,7</sup>. De meest bekende bijwerking is het post-embolisatie syndroom<sup>6</sup>. Andere complicaties zijn oa leverfalen en maagirritatie<sup>6</sup>.

Laser geïnduceerde interstitiële thermotherapie (LITT) is een lokale thermale ablatietechniek, waarbij tumorweefsel wordt vernietigd door lokale verhitting met behulp van lasertherapie (golflengte 800-1640 nm)<sup>7</sup>. De morbiditeit gerelateerd aan deze procedure is 7.5% en de volgende complicaties kunnen optreden: pleurale effusie, pneumothorax, leverabcessen, leverhematoom, hemobilie, cholangitis, hartfalen en longembolie.

Voor de te beoordelen interventies geldt dat ze kunnen worden toegepast bij niet-resectabele colorectale levermetastasen ipv systemische chemotherapie als eerste of meerdere lijns therapie bij afwezigheid van extrahepatische metastasen. TACE en/of LITT kunnen ook toegepast worden als salvage therapie, indien patiënten

uitbehandeld zijn met chemotherapie of geen chemotherapie kunnen verdragen.

Het CVZ heeft in een standpunt van 2009 geconcludeerd, dat TACE en LITT voor de behandeling van levermetastasen niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### **1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.3.1** *Vraagstelling*  
Voldoen TACE (met lipiodol/drug eluting beads of microsferen) en LITT voor de behandeling van niet-resectabele levermetastasen bij colorectaal carcinoom aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling of als salvage therapie?
- 1.3.2** *Patiëntenpopulatie*  
Patiënten met colorectaal carcinoom met niet-resectabele levermetastasen
- 1.3.3** *Relevante belangrijkste uitkomstmaten*  
survival/mortaliteit,  
kwaliteit van leven,  
tumorrespons<sup>a</sup>,  
recidieven,  
bijwerkingen en complicaties
- 1.3.4** *Relevante follow-up duur*  
Tenminste 3-5 jaar
- 1.3.5** *Vereiste methodologische studiekenmerken*  
Het CVZ heeft het instrument "Passend bewijs" ontwikkeld om te beoordelen of er bij een vraagstelling naar de effectiviteit van een bepaalde behandeling valide redenen zijn om genoeg te nemen met studies van lager niveau dan het niveau van gerandomiseerd vergelijkend onderzoek.  
Gezien de hoge incidentie van het colorectaal carcinoom zijn gerandomiseerde studies, waarbij TACE en/of LITT als eerste of meerdere lijns behandeling worden vergeleken met de standaard systemische chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen mogelijk. Blinding van de patiënten en behandelaars is niet mogelijk, maar wel van de beoordelaars. Voor de beoordeling als salvage therapie moeten TACE en/of LITT behandeling vergeleken worden met palliatieve ondersteunende therapie.

---

<sup>a</sup> RECIST criteria<sup>9</sup>:

Complete respons: verdwijnen van alle laesies na 4 weken

Partiële respons:  $\geq 30\%$  reductie in de som van diameters van de laesies

Stabiele ziekte: tussen partiële respons en progressie

Progressieve ziekte:  $\geq 20\%$  toename in de som van diameters van de laesies en absolute toename  $\geq 5$  mm



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoektermen

Het CVZ heeft op 22 juli 2013 literatuur search verricht voor TACE met de zoektermen: (colorectal neoplasms[Mesh] OR ((colon[tiab] OR colorectal[tiab] OR sigmoid[tiab]) AND (cancer[tiab] OR neoplasm\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumour\*[tiab]))) AND ((neoplasm metastasis[Mesh]) OR liver neoplasms/secondary[Mesh] OR (metasta\*[tiab] AND (liver[tiab] OR hepatic[tiab] OR hepato\*[tiab]))) AND (((transcatheter OR transarterial) AND (chemoembolization OR chemoembolisation OR emboli\*[tiab])) OR chemoembolization, therapeutic[MeSH Terms] OR TACE[tiab] OR TAE[tiab]). (DEBIRI OR DEB-TACE OR bead\*[tiab]) AND (colorectal[tiab] AND (liver[tiab] OR hepatic[tiab])). colorectal[tiab] AND (liver[tiab] OR hepatic[tiab]) AND (microspheres AND (TACE OR transarterial OR chemoemboli\*))).

Voor LITT waren de zoektermen: (colorectal neoplasms[Mesh] OR ((colon[tiab] OR colorectal[tiab] OR sigmoid[tiab]) AND (cancer[tiab] OR neoplasm\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumour\*[tiab]))) AND((neoplasm metastasis"[Mesh]) OR liver neoplasms/secondary"[Mesh] OR (metasta\*[tiab] AND (liver[tiab] OR hepatic[tiab] OR hepato\*[tiab]))) AND ((laser[tiab] AND induced[tiab] AND thermotherapy[tiab]) OR LITT[tiab] OR "hyperthermia, induced"[Mesh] OR "laser therapy"[Mesh] OR (percutaneous laser ablation" OR PLA[tiab] OR interstitial laser-induced thermotherapy" OR ILT[tiab])).

De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 2.

### 2.2 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 15 juli 2008 (search datum systematische review Kleijnen Systematic Reviews Ltd) tot 22 juli 2013.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent TACE en LITT:

AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, IQWiG, G-BA, Regence Group, KCE, NICE, SBU, AHQR, en de HTA-database (CRD).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor TACE en LITT:

National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE, NCCN.

### 2.3 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:

Inclusiecriteria:

- TACE
- DEB-TACE
- DEBIRI
- DEM-TACE

- Drug eluting beads of microsferen
- LITT
- Coloncarcinoom/colorectaal carcinoom
- Levermetastasen
- Gerandomiseerde studies
- Vergelijkende studies
- Omdat er weinig gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde vergelijkende studies werden gevonden werden alle niet-vergelijkende case series  $\geq 50$  patiënten geïncludeerd.

Exclusiecriteria:

- Case series met  $< 50$  patiënten
- Beschrijvende reviews



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

In de literatuur search werden 31 publicaties (bijlage 2), 3 standpunten (bijlage 3) en 2 richtlijnen (bijlage 4) over TACE bij levermetastasen gevonden. Er werden 2 publicaties (bijlage 2), 2 standpunten (bijlage 3) en 1 richtlijn over LITT bij levermetastasen (bijlage 4) gevonden. Selectie vond plaats op basis van de abstracts door twee beoordelaars, die daarna volledig werden bekeken.

Er werd slechts 1 gerandomiseerde studie gevonden, waarin DEBIRI-TACE werd vergeleken met systemische chemotherapie na progressie na systemische chemotherapie<sup>10</sup>. Verder werden geen vergelijkende studies gevonden, waarin TACE en/of LITT vergeleken werden met systemische chemotherapie of palliatieve ondersteunende therapie. Omdat geen vergelijkende studies werden gevonden, werden 5 case series  $\geq 50$  patiënten geïnccludeerd<sup>11-15</sup>. In 1 van deze case series werd TACE met LITT gecombineerd<sup>11</sup>. Er werden 2 systematische reviews over TACE van Carter et al.<sup>16</sup> en Richardson et al.<sup>17</sup> gevonden (bijlage 2). Omdat de systematische review van Carter et al. uit 2009 dateerde (search t/m 2008) werd deze niet meegenomen<sup>16</sup>. De systematische review van Richardson et al. includeerde 5 case series met heterogene patiëntenpopulaties met aantallen tussen 10 en 82 patiënten, waarbij DEBIRI-TACE zowel werd toegepast na 1 of meer lijnen chemotherapie of in combinatie met systemische chemotherapie<sup>17</sup>. Er werd voor gekozen om ook deze review niet mee te nemen en alleen de case series (2/5) met  $\geq 50$  patiënten te includeren.

De gevonden richtlijnen en standpunten zijn weergegeven in Bijlage 3 en 4.

### 3.2 Effectiviteit

#### *Gerandomiseerde studie TACE*

In de gerandomiseerde fase III studie van Fiorentini et al. werd TACE met DEBIRI (n=36) vergeleken met systemische chemotherapie met irinotecan, fluorouracil en leucovorin (FOLFIRI, n=38) voor de behandeling van niet-resectabele colorectale levermetastasen<sup>10</sup>. De patiënten waren met  $\geq 2$  lijnen chemotherapie behandeld en hadden geen extrahepatische metastasen.

Vanwege snelle klinische achteruitgang van 4 patiënten waren 35 patiënten in beide groepen beschikbaar voor follow-up (mediaan 50 maanden). De totale overleving van de DEBIRI groep was significant beter dan van de FOLFIRI groep (p=0.03). De 2-jaars en 50 maanden overleving was respectievelijk 56% vs. 32% en 15% vs. 0%. De mediane overleving was 22 vs. 15 maanden. De progressievrije overleving voor levermetastasen was significant beter in de DEBIRI-TACE groep: 7 vs. 4 maanden (p<0.01), terwijl de progressievrije overleving voor extrahepatische tumorlokalisaties niet significant verschillend was (9 vs. 13 maanden).

In de DEBIRI groep had een hoger percentage patiënten een totale respons: 69% vs. 20% (NS?). Na aantonen van progressie, kregen 19 patiënten in de DEBIRI groep en 15 patiënten in de FOLFIRI groep (andere) systemische chemotherapie. In de DEBIRI groep traden meer lokale bijwerkingen op zoals  $>3x$  leverenzymstijging (58% vs. 8%. P<0.01) en buikpijn (30% vs. 0%) en minder systemische bijwerkingen zoals neutropenie  $\geq$ graad 3 (4% vs. 44%, p<0.01) en mucositis (1 vs. 20%, p<0.01). De mediane tijd tot afname van kwaliteit van leven was in de DEBIRI groep significant langer (8 vs. 3 maanden, p<0.01).

Deze studie is echter van matige kwaliteit, vanwege onvoldoende beschrijving van de randomisatie en blinding van de (effect)beoordelaar. Het regime van de systemische chemotherapie in de controle arm is inmiddels niet meer de standaard behandeling, omdat tegenwoordig de combinatie met targeted therapie (cetuximab, panitumumab of bevacuzimab) de voorkeur heeft. De patiëntenpopulatie was heterogeen mbt de tumorload in de lever en de voorbehandeling met  $\geq 2$  lijnen verschillende systemische chemotherapie. De resultaten zijn minder goed te interpreteren, doordat na progressie andere systemische chemotherapie gegeven werd.

#### *Niet-vergelijkende studies*

##### *Conventionele TACE*

In 3 geïncludeerde case series werden de resultaten van TACE behandeling bij niet-resectabele levermetastasen beschreven<sup>11-13</sup>.

##### *TACE icm LITT*

In 2 case series van Vogl et al. werden respectievelijk 224<sup>11</sup> en 463 patienten<sup>13</sup> zonder extrahepatische levermetastasen en een tumorload <70% leverparenchym behandeld met TACE, waarbij 3 regimes met chemotherapie werden gebruikt: mitomycine C, en mitomycine C met gemcitabine of met irinotecan. De keuze voor het regime was afhankelijk van de chemotherapie, die patiënten eerder hadden gekregen. Patiënten die met de TACE met gemcitabine behandeld werden, hadden reeds meerdere lijnen chemotherapie gehad hadden en dus een slechtere prognose. Patiënten kwamen in aanmerking voor LITT, indien ze  $\leq 5$  levermetastasen van  $\leq 5$  cm hadden. In de kleinere case series werd na gemiddeld 3.4 TACE behandelingen nog aanvullend gemiddeld 2.2 LITT behandelingen bij alle patiënten verricht. In de grotere case series kregen de patiënten 5.3 TACE behandelingen en onderging 13.0% na TACE nog LITT behandelingen. Beide publicaties bevatten geen tabel met baseline kenmerken over tumorload of aantal lijnen chemotherapie van de populaties.

In de kleinere case series was de mediane overleving 23 maanden en de 1-jaars, 2-jaars, 3-jaars en 5-jaars overleving respectievelijk 88%, 49%, 19% en 4.5%<sup>11</sup>. De mediane tijd tot progressie was 8 maanden, voor levermetastasen 7.5 maanden. Na de TACE behandelingen had 31.3% een partiële respons en 68.8% stabiele ziekte. Na de LITT behandelingen had 24.1% een complete respons, 8.5% een partiële respons, 7.1% stabiele ziekte en 60.3% progressie.

In de grotere case series was de mediane overleving 14 maanden<sup>13</sup>. Patiënten die TACE icm LITT behandelingen ondergingen hadden een betere overleving van 17.6 maanden vs. patiënten die TACE als palliatieve of symptomatische behandeling kregen; respectievelijk 14 vs. 8 maanden. Na de behandeling had 14.7% een partiële respons, 48.2% stabiele ziekte en 37.1% progressie.

Over de complicaties na TACE wordt alleen vermeld, dat ze mild verliepen en dat een klein deel van de patiënten het post-embolisatie syndroom doormaakten.

Na LITT maakte 42.5% mn graad 1-2 complicaties door: pleuravocht 27.8%, bilioom 3.9%, subcapsulair hematoom 4.9%, longatelectase 5.7%, intraabdominale bloeding 0.2%.

##### *TACE*

In case series van Albert et al. ondergingen 121 patiënten met niet-resectabele levermetastasen (<50% leverparenchym) gemiddeld 2 TACE behandelingen met een combinatie van mitomycine C, doxorubicine en cisplatin<sup>12</sup>. Het merendeel van de patiënten (98%) had progressie na systemische chemotherapie, variërend van eerste tot vijfde lijns therapie. 46% van de patiënten had extrahepatische levermetastasen. Van 9.1% was geen overlijdensdatum bekend en kon niet meegenomen worden voor de overlevingsanalyses. De mediane overleving was 9

maanden. De 1-jaars, 2-jaars en 5-jaars overleving was respectievelijk 36%, 13% en 0%. 174/245 procedures waren beschikbaar voor beoordeling op respons en tijd tot progressie. De mediane tijd tot progressie was 3 maanden, voor levermetastasen 5 maanden. Na TACE had 2% een partiële respons, 41% stabiele ziekte en 57% progressie. Ongunstige prognostische factoren waren  $\geq 3$  lijnen chemotherapie, performancestatus (ECOG $>0$ ), maar niet extrahepatische metastasen.

De meeste patiënten ontwikkelden een mild post-embolisatie syndroom. 19% had  $\geq$ graad 3 en 2%  $\geq$ graad 4 bijwerkingen. Ernstige complicaties waren oa hematomen, leverinfarcten, infecties en acuut longoedeem.

#### *DEBIRI-TACE*

In 2 case series van Aliberti et al. en Martin et al. werd het effect van DEBIRI-TACE beoordeeld bij respectievelijk 82 en 55 patiënten met niet-resectabele levermetastasen<sup>14,15</sup>. In de studie van Aliberti et al. werden patiënten geïncludeerd met tenminste 2 of meer lijnen systemische chemotherapie, 25-50% aangedaan leverparenchym, waarbij niets vermeld wordt over de aanwezigheid van extrahepatische metastasen<sup>14</sup>. De mediane overleving en de mediane tijd tot progressie was respectievelijk 25 en 8 maanden. Van de patiënten had 78% een respons met  $>50\%$  afname van diameter van levermetastasen na 3 maanden, 90% had na 1 maand een verbetering van kwaliteit van leven, die 32 weken aanhield. In de studie van Martin et al. waren patiënten tenminste met 1 of meer lijnen systemische chemotherapie behandeld, varieerde de tumorload in de lever van  $<25\%$  tot  $>50\%$  en had 50% extrahepatische levermetastasen<sup>15</sup>. DEBIRI-TACE werd in 30% van de gevallen gecombineerd met systemische therapie met capecitabine of 5-FU. De mediane overleving en progressievrije overleving was respectievelijk 19 en 11 maanden. 12% had een complete respons, 53% een partiële respons, 30% stabiele ziekte en 5% progressie na 3 maanden. Gunstige prognostische factoren waren behandeling met alleen eerstelijns chemotherapie, kleinere levermetastasen ( $<3$  cm),  $<6$  levermetastasen en  $>2$  TACE behandelingen. De complicaties in beide studies waren in het merendeel van de gevallen graad 1-2. Ernstige (zeldzame) complicaties waren pancreatitis, cholecystitis, een leverabces en leverfalen, waarbij 1 patiënt overleed aan multi-orgaanfalen.

### **3.3 Standpunten en richtlijnen**

#### *TACE*

Er werden 3 standpunten gevonden van de AETNA, Agency for Healthcare Quality and Research (AHQR) en Blue Cross Shield, waarin geconcludeerd wordt dat er onvoldoende bewijs is in de literatuur over de effectiviteit en dat de behandeling met TACE voor levermetastasen nog als experimenteel wordt beschouwd.

In de concept Nederlandse richtlijn Colorectaal carcinoom staat vermeld dat TACE geen toegevoegde waarde heeft ten opzichte van systemische chemotherapie en dat het alleen in studieverband verricht moet worden.

In de richtlijn van de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wordt vermeld dat arteria hepatica infusie een optie is voor de behandeling van levermetastasen, maar dat het alleen dient te gebeuren in centra met uitgebreide expertise. DEBIRI-TACE wordt als een technische variant van arteria hepatica infusie beschouwd.

#### *LITT*

Er werden 2 standpunten van de AETNA en Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) gevonden, waarin respectievelijk vermeld staat dat LITT een experimentele behandeling is voor levermetastasen, omdat er onvoldoende

wetenschappelijk bewijs is, dat LITT effectief is.

In de richtlijn voor colorectaal carcinoom van de Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wordt aanbevolen, dat patiënten, die in aanmerking komen voor een LITT behandeling, in studieverband behandeld worden.

## 4 Bespreking

In 2008 werd in opdracht van het CVZ een systematische review verricht door Kleijnen Systematic Reviews Ltd (search datum 14 juli 2008) naar chirurgische locoregionale technieken voor de behandeling van primaire levertumoren en levermetastasen. Hierin werden gerandomiseerde of gecontroleerde studies geselecteerd, waarin locoregionale technieken werden vergeleken met systemische therapie, geen behandeling of andere locoregionale technieken. Naar aanleiding van deze review heeft CVZ in 2009 geconcludeerd, dat alleen infusie van de arteria hepatica voor levermetastasen voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk.

Sinds 15 juli 2008 is er 1 gerandomiseerde studie gepubliceerd, waarin DEBIRI-TACE werd vergeleken met systemische chemotherapie met irinotecan, 5-FU en leucovorin (FOLFIRI) bij niet-resectabele levermetastasen<sup>10</sup>. De patiëntenpopulatie was een heterogene groep met verschil in tumorload, die reeds behandeld was met verschillende tweede en derdelijns systemische chemotherapie.

De uitkomsten van de DEBIRI groep waren significant beter mbt de overleving (22 vs. 15 maanden), progressievrije overleving (7 vs. 4 maanden) en kwaliteit van leven. De kwaliteit van deze gerandomiseerde studie is echter matig. Verder is het chemotherapie regime in de controle arm niet meer de standaard behandeling. Een deel van de patiënten werd na progressie behandeld met andere systemische chemotherapie, hetgeen de interpretatie van de overleving bemoeilijkt.

Er werden geen gerandomiseerde of niet-gerandomiseerde vergelijkende studies gevonden, waarin LITT behandeling bij niet-resectabele colorectale levermetastasen werd onderzocht.

Er werden 5 case series met  $\geq 50$  patiënten gevonden, waarin de conventionele TACE met verschillende chemotherapie werd gebruikt of DEBIRI-TACE werd toegepast bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen<sup>11-15</sup>. In 1 van de 2 case series van Vogl et al. werd TACE gecombineerd met LITT<sup>11</sup>. In de andere case series kreeg 13.0% LITT behandeling<sup>13</sup>. Alleen patiënten met  $\leq 5$  levermetastasen van  $\leq 5$  cm kwamen in aanmerking voor een LITT behandeling en hadden waarschijnlijk een betere oncologische prognose. In de 2 case series van Vogl et al. werden voor de TACE verschillende chemotherapie regimes gebruikt<sup>11,13</sup>. In de case series van Martin et al. werd DEBIRI-TACE in 30% van de gevallen gecombineerd met systemische therapie met capecitabine of 5-FU<sup>15</sup>. De resultaten van de case series zijn daardoor moeilijk te beoordelen en waren ook heel verschillend. In de 3 case series met TACE varieerde de mediane overleving en de mediane tijd tot progressie respectievelijk van 9 tot 24 maanden (met LITT) en van 3 tot 8 maanden (met LITT)<sup>11-13</sup>. 2% tot 31% van de patiënten had een (partiële) respons. In de 2 case series met DEBIRI-TACE was de mediane overleving en de mediane tijd tot progressie respectievelijk 19-25 maanden en 8-11 maanden<sup>18,19</sup>. Van de patiënten had 65% tot 78% een respons na 3 maanden.

Voor alle case series geldt dat de patiëntenpopulaties heterogeen waren tav de oncologische prognose door verschillen mbt voorgaande behandeling met aantal lijnen chemotherapie<sup>11-15</sup>, de tumorload<sup>11-15</sup> en de aanwezigheid van extrahepatische metastasen<sup>12,14,15</sup>.

De bijwerkingen waren in alle studies na TACE en LITT meestal mild, waarbij het post-embolisatie syndroom het meest voorkwam.

De huidige standaard behandeling van niet-resecteerbare colorectale levermetastasen met systemische chemotherapie kan de mediane overleving verlengen tot 2 jaar<sup>3-5</sup>. Aangezien de patiënten in de geïncludeerde studies al met meerdere lijnen systemische chemotherapie behandeld waren, lijken de resultaten van TACE in een aantal van de genoemde studies wel hoopgevend. Om de effectiviteit te beoordelen zijn er echter meer gerandomiseerde studies van goede kwaliteit nodig, waarin TACE wordt vergeleken met de standaard behandeling met systemische chemotherapie of in het geval van uitbehandelde patiënten met palliatieve ondersteunende therapie.

Concluderend is er onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat TACE en/of LITT als eerste/tweedelijns behandeling of als salvage therapie effectief zijn voor de behandeling van niet-resectabele colorectale levermetastasen.

## 5 Inhoudelijke consultatie

De Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Radiologie en Medische Oncologie werden geconsulteerd.

Het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie concludeerde na enig intern overleg dat de stellingname van CVZ juist is en had verder geen inhoudelijk commentaar. De Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie en Medische Oncologie hebben niet gereageerd.





## 6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Het CVZ concludeert dat TACE en/of LITT niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk als eerste/tweedelijns behandeling noch als salvage therapie bij niet-resectable levermetastasen van colorectaal carcinoom. Deze behandelingen voor de bovengenoemde indicatie behoren daarmee niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.



## 7 Literatuurlijst

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn Colorectaal carcinoom Concept juli 2013. 12-7-2013.
2. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn Colorectale Levermetastasen. 15-6-2006.
3. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-14.
4. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
5. Zuckerman DS, Clark JW. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. *Cancer* 2008;112:1879-91.
6. Dudeck O, Ricke J. Advances in regional chemotherapy of the liver. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8:1057-69.
7. Konopke R, Roth J, Volk A, et al. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:83-91.
8. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, et al. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:765-74.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
10. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-95.
11. Vogl TJ, Jost A, Nour-Eldin NA, et al. Repeated transarterial chemoembolisation using different chemotherapeutic drug combinations followed by MR-guided laser-induced thermotherapy in patients with liver metastases of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2012;106:1274-9.
12. Albert M, Kiefer MV, Sun W, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 2011;117:343-52.
13. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, et al. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009;250:281-9.
14. Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, et al. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead(R), drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res* 2011;31:4581-7.
15. Martin RCG, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:192-8.
16. Carter S, Martin RCG. Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver. *HPB (Oxford)* 2009;11:541-50.
17. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VWT. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1209-17.
18. Testoni PA, Vailati C. Transoral incisionless fundoplication with EsophyX(R) for

- treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:631-5.
19. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99:603-12.

## 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 <sup>2</sup>	Risk of bias <sup>3</sup>	Bewijs-klasse <sup>4</sup>
Fiorentini et al, 2012.	RCT. Mediane follow-up 50 maanden.	N=74. DEBIRI: N=36. FOLFIRI: N=38.	DEBIRI-TACE 2x 200 mg gedurende 1 maand vs. systemische chemotherapie (CT) 8x gedurende 16 weken met irinotecan, 5-FU en leucovorin (FOLFIRI).	Niet resectabele levermetastasen, < 50% leverparenchym. St. na resectie primaire tumor > 6 maanden geleden. ≥2e lijns CT > 3 maanden geleden. Geen extrahepatische metastasen.	Overleving Tijd tot progressie Tijd tot afname QoL Tumorrespons Complicaties	4 patiënten (DEBIRI:1, FOLFIRI:3) uitgevallen vanwege snelle achteruitgang. DEBIRI vs. FOLFIRI: Na relapse, chemotherapie: N=19 vs. N=15. mediane survival: 22 vs. 15 maanden. 2-jrs overleving: 56% vs. 32%. Overleving 50 maanden: 15% vs. 0%, p=0.031. Progressievrije overleving (lever): 7 vs. 4 maanden (p<0.01); extrahepatisch: 9 vs. 13 maanden (NS). Respons: compleet+partieel: 69% vs. 20%. Mediane tijd tot afname QoL: 8 vs. 3 maanden (p<0.01). Complicaties: leverenzymstijging (>3x): 58% vs. 8% (p<0.01), buikpijn: 30% vs. 0%, neutropenie ≥ graad 3:	Heterogene groep patiënten met verschil in % aangedaan leverparenchym, voorafgaande/lijnen CT,  FOLFIRI niet meer eerste keus therapie.  In beide groepen na relapse weer systemische CT	Hoog. Randomisatie niet uitgebreid beschreven. Beoordelaar niet geblindeerd.	<b>B</b>

<sup>2</sup> Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

<sup>3</sup> Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

<sup>4</sup> 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 <sup>2</sup>	Risk of bias <sup>3</sup>	Bewijs-klasse <sup>4</sup>
						4% vs. 44% (p<0.01), diarree: 6% vs 18% (p=0.07), mucositis: 1% vs. 20%, p<0.01).			
Vogl et al, 2012.	Case series/vergelijkend onderzoek.	N=224 1:N=98 2:N=49 3:N=77	3 TACE (lipiodol) icm met LITT regimes: 1:mitomycine C 2:mitomycine C en gemcitabine 3:mitomycine C en irinotecan. Afhankelijk van voorafgaande CT. 1x/4 weken. Gemiddeld 3.4x TACE en 2.2 LITT behandelingen.	Niet-resectabele levermetastasen, <70% leverparenchym, progressie/toxiciteit na CT, geen extrahepatische metastasen, Karnofsky score>70	Overleving Tijd tot progressie Tumorrespons (RECIST) Complicaties	Overall overleving: 1jr: 88%, 2 jr 49%, 3 jr 19% en 5 jr 4.5%. Mediane survival: 23 maanden. Groep 1 vs. 2 vs. 3: 24 vs. 23 vs. 22.5 maanden (p<0.01). Mediane tijd tot progressie: 8-9 maanden; voor levermetastasen: 7.5 maanden; groep 1 vs. 2 vs. 3: 6 vs. 7 vs. 9 maanden, (p=0.047). Na TACE: Partiële respons: 31.3%, stabiele ziekte 68.8%. Na LITT: complete respons: 24.1%, partiële respons: 8.5%, stabiele ziekte: 7.1%, progressie: 60.3%. Complicaties: TACE: geen of mild: postembolisatie syndroom: kleine groep. LITT: 42.5%: pleuravocht 27.8%, bilioom 3.9%, subcapsulair hematoom 4.9%, longatelectase 5.7% intraabdominale bloeding (0.2%) graad 2 0.4%, ≥graad 3 0.4%.	Studie om 3 CT regimes voor TACE te vergelijken.  Heterogene patiëntenpopulatie met verschil in % leverparenchym, voorafgaande/lijnen systemische CT.  Geen baseline kenmerken mbt tumorstadium/aantal lijnen CT.  Mn in groep 1 patiënten met slechtere prognose die meerdere lijnen CT hadden gehad.  Geen percentage bijwerkingen bij TACE vermeld.	Hoog. Risico op selectie bias.	B/C
Albert et al, 2011	Cases series	N=121	TACE (lipiodol) met mitomycine C, doxorubicine en cisplatin (emulsie) Gemiddeld 2x	Niet-resectabele levermetastasen, <50% leverparenchym. Geen respons systemische CT, ECOG score<2	Overleving Tumorrespons (RECIST)	11/121 geen datum overlijden. Mediane overleving: 9 maanden; vanaf primaire diagnose: 33 maanden, vanaf diagnose levermetastasen: 27 maanden. Overleving: 1 jr: 36%, 2 jr 13%, 5 jr: 0%.	Heterogene patiëntenpopulatie tav voorbehandeling: resectie, RFA, aantal lijnen systemische CT (0-5), % leverparenchym,	Hoog Risico op selectiebias	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>2</sup>	Risk of bias <sup>3</sup>	Bewijs-klasse <sup>4</sup>
			(bij progressie herhaald).			<p>Ongunstige prognostische factoren waren aantal lijnen CT en een slechte performance status.</p> <p>174/245 procedures beschikbaar voor beoordeling respons. Mediane tijd tot progressie: 3 maanden; voor levermetastasen: 5 maanden: Partiële respons 2%, stabiele ziekte 41% en progressie 57%. Complicaties: meest voorkomend: postembolisatie syndroom (mild). 19% ≥graad 3 en 2% ≥graad 4. Ernstige complicaties oa leverinfarcten, hematomen, infecties, acuut longoedeem.</p>	<p>aanwezigheid van extrahepatische metastasen (46%).</p> <p>Na 71/245 procedures geen beoordeling respons mogelijk.</p> <p>Aanwezigheid extrahepatische metastasen niet vermeld.</p>		
Vogl et al, 2009	Case series	N=463 1:N=243 2:N=153 3:N=67	TACE (lipiodol) met 3 regimes: mitomycine C, alleen (1) of icm gemcitabine (2) of irinotecan (3). 1x/4 weken: gemiddeld 5.3x. Afhankelijke van voorgaande systemische CT.	Niet-resectabele levermetastasen, <70% leverparenchym. Geen respons/toxiciteit na CT. Geen extrahepatische metastasen. Karnofsky score >70	Overleving Tijd tot progressie Tumorrespons (RECIST)	<p>Mediane overleving: 14 maanden; vanaf diagnose levermetastasen 38 maanden. Neoadjuvante vs. palliatieve vs. symptomatische behandeling: 17.6 vs. 14 vs. 8 maanden</p> <p>Overleving : 1 jr 78% vs. 64% vs. 34%. 2 jr 35% vs. 28% vs. 13%.</p> <p>Partiële respons: 14.7%, progressie: 37.1% en stabiele ziekte: 48.2%.</p> <p>Complicaties; klein aantal postembolisatie syndroom</p>	<p>Heterogene patiëntenpopulatie met: verschil in % leverparenchym, voorafgaande/lijnen systemische CT, en doel behandeling: 72.4% palliatief, 14.7% symptomatisch en 12.9% adjuvant behandeld.</p> <p>Na TACE 60/463 (13.0%) behandeld met LITT.</p> <p>Geen baseline kenmerken mbt</p>	Hoog  Risico op selectiebias	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>2</sup>	Risk of bias <sup>3</sup>	Bewijs-klasse <sup>4</sup>
							tumorstadium.  Percentage complicaties niet genoemd.		
Aliberti et al, 2011	Case series Mediane follow-up 29 maanden. Fase II	N=82	DEBIRI-TACE. Mediaan 2.2x. Dosis irinotecan 100 of 200 mg.	Niet-resectabele levermetastasen. Status na primaire resectie colorectaal carcinoom. Geen respons op ≥2 lijnen CT. Performancestatus ECOG≤2.	Overleving Tijd tot progressie Respons (>50% afname diameter) QoL	Mediane overleving: 25 maanden. Mediane tijd tot progressie: 8 maanden. Respons: 78% na 3 maanden. Na 1 maand 90% verbetering QoL, die 32 weken duurde. Complicaties: merendeel graad 1-2, buikpijn graad 3: 25%. misselijkheid/braken: 27%, buikpijn: 40%, verhoging transaminasen (3x): 50%. 1 patiënt acute pancreatitis, 1 patiënt leverabces.	Heterogene patiëntenpopulatie met verschil in % leverparenchym (25-50%), voorafgaande/lijnen systemische CT.  Aan/afwezigheid extrahepatische metastasen niet vermeld.  Wisselende dosis irinotecan.  Respons niet volgens RECIST, maar volgens WHO, stabiele ziekte en progressie niet beschreven.	Hoog. Risico op selectiebias.	C
Martin et al, 2011	Case series. Mediane follow-up 18 maanden	N=55	DEBIRI-TACE. Mediaan 2x. Dosis irinotecan 100 mg.  30% icm capecitabine of 5-FU	Niet-resectabele levermetastasen. Intolerantie of geen respons op ≥1e lijns CT, Performancestatus ECOG≤2.	Respons (RECIST) Complicaties	Overleving 1 jr: 75%, mediaan 19 maanden. Progressievrije overleving 1 jr: 55%, mediaan 11 maanden, mbt levermetastasen mediaan 15 maanden. Respons (partieel en compleet): 65%. Compleet: 12%, partieel: 53%. Stabiele ziekte 30% en progressie 5% na 3 maanden.	Heterogene patiëntenpopulatie met verschil in % leverparenchym (<25% en >50%), voorafgaande/lijnen systemische CT, aanwezigheid extrahepatische metastasen (50%).	Hoog.Risico op selectiebias.	C



Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>2</sup>	Risk of bias <sup>3</sup>	Bewijs-klasse <sup>4</sup>
						<p>Complicaties: 28% van TACE interventies, merendeel graad 1-2. 7% ≥graad 3, 3% met leverdysfunctie, waarbij 1 patiënt overleden is aan multi-organafalen, 1% anorexie, 1% cholecystitis, 1% gastritis en 1% myocardinfarct (overleden).</p> <p>Patienten met een complete respons hadden alleen eerstelijns chemotherapie gehad, metastasen &lt;3 cm, &lt; 6 metastasen en &gt; 2 DEBIRI behandelingen.</p>	<p>30% ook behandeld met capecitabine of 5-FU.</p>		

## Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

### TACE en LITT bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 22-7-2013
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)

#### Zoektermen:

TACE: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepatic\*, hepato\*, transcatheter, transarterial, chemoembolization, chemoembolisation, emboli\*, therapeutic, TACE, DEBIRI, DEB-TACE, bead\*, microspheres.

LITT: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepatic\*, hepato\*, laser, induced, thermotherapy, LITT, hyperthermia, induced, laser therapy, percutaneous laser ablation, PLA, interstitial laser-induced thermotherapy, ILT.

Referentie	Geïnccludeerd	Reden van exclusie
<b>TACE</b>		
1. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, et al. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD009498.		<b>Cochrane review vergelijkende studies transarteriële embolisatie vs. geen behandeling/placebo.</b>
2. Vogl TJ, Jost A, Nour-Eldin NA, et al. Repeated transarterial chemoembolisation using different chemotherapeutic drug combinations followed by MR-guided laser-induced thermotherapy in patients with liver metastases of colorectal carcinoma. Br J Cancer 2012; 106(7): 1274-9.	<b>X</b>	<b>Case series TACE met 3 chemotherapie regimes en LITT. N=224.</b>
3. 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.		<b>Beschrijvende review.</b>
4. Janne d'Othee B, Sofocleous CT, Hanna N, et al. Development of a research agenda for the management of metastatic colorectal cancer: proceedings from a multidisciplinary research consensus panel. J Vasc Interv Radiol 2012; 23(2): 153-63.		<b>Research agenda voor behandeling van levermetastasen.</b>
5. Konopke R., Roth J., Volk A., et al. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. J. Gastrointestin Liver Dis 2012; 21:83-91.		<b>Beschrijvende review.</b>
6. Dudeck O and Ricke J. Advances in regional chemotherapy of the liver. Expert Opin Drug Deliv 2011; 8(8): 1057-69.		<b>Beschrijvende review.</b>
7. Pellerin O, Geschwind JF. Intra-arterial treatment of liver metastases from colorectal carcinoma. J Radiol. 2011 Sep;92(9):835-41.		<b>Beschrijvende review.</b>
8. Liapi E and Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? Cardiovasc Intervent Radiol 2011; 34(1): 37-49.		<b>Beschrijvende review.</b>

### TACE en LITT bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 22-7-2013
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)

#### Zoektermen:

TACE: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepatic\*, hepato\*, transcatheter, transarterial, chemoembolization, chemoembolisation, emboli\*, therapeutic, TACE, DEBIRI, DEB-TACE, bead\*, microspheres.

LITT: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepatic\*, hepato\*, laser, induced, thermotherapy, LITT, hyperthermia, induced, laser therapy, percutaneous laser ablation, PLA, interstitial laser-induced thermotherapy, ILT.

<p>9. Dexiang Z, Li R, Ye W, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: analysis of 1,613 consecutive cases. <i>Ann Surg Oncol</i> 2012; 19(9): 2860-8.</p>		<p><b>Case series verschillende soorten therapie voor levermetastasen. N=1613. Behandeling met infusie arteria hepatica en TACE samengevoegd. Geen onderscheid tussen locale technieken mogelijk. Analyse prognostische factoren.</b></p>
<p>10. Hsu CW, King TM, Chang MC, et al. Factors that influence survival in colorectal cancer with synchronous distant metastasis. <i>J Chin Med Assoc</i> 2012; 75(8): 370-5.</p>		<p><b>Case series patiënten met colorectale levermetastasen en verschillende soorten therapie. N=420. Slechts 5 patiënten (1.2%) behandeld met TACE. Geen onderscheid gemaakt tussen locale therapieën in analyses gemaakt. Analyse prognostische factoren.</b></p>
<p>11. Ghanaati H, Mohammadzadeh V, Mohammadzadeh A, et al. Efficacy of transarterial chemoembolization on lesion reduction in colorectal liver metastases. <i>Acta Med Iran</i> 2012; 50(8): 535-40.</p>		<p><b>Case series. TACE als salvage therapie. N=45.</b></p>
<p>12. Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, et al. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2012; 35:</p>		<p><b>Beschrijvende review TACE.</b></p>
<p>13. Albert M, Kiefer MV, Sun W, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. <i>Cancer</i> 2011; 117(2): 343-52.</p>	<p><b>X</b></p>	<p><b>Case series. Vergelijking 3 TACE regimes na falen chemotherapie. N=121.</b></p>
<p>14. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. <i>J Vasc Interv Radiol</i> 2009; 20(3): 360-7.</p>		<p><b>Vergelijkende studie TACE vs radioembolisatie met Yttrium-90. N=21.</b></p>
<p>15. Roche A. Liver chemoembolization: an update. <i>Bull Cancer</i>. 2009 Nov;96(11):1111-6.</p>		<p><b>Beschrijvende review.</b></p>
<p>16. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, et al. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study.</p>	<p><b>X</b></p>	<p><b>Case series. Vergelijking 3 TACE regimes na falen chemotherapie. N=463.</b></p>

### TACE en LITT bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 22-7-2013
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)

#### Zoektermen:

TACE: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepatic\*, hepato\*, transcatheter, transarterial, chemoembolization, chemoembolisation, emboli\*, therapeutic, TACE, DEBIRI, DEB-TACE, bead\*, microspheres.

LITT: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepatic\*, hepato\*, laser, induced, thermotherapy, LITT, hyperthermia, induced, laser therapy, percutaneous laser ablation, PLA, interstitial laser-induced thermotherapy, ILT.

Radiology 2009; 250(1): 281-9.		
<b>TACE met drug eluting beads (DEB) of microsferen (DEM)</b>		
17. Narayanan G, Barbary K, Suthar R, et al. Transarterial chemoembolization using DEBIRI for treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. Anticancer Res 2013; 33(5): 2077-83.		<b>Case series. DEBIRI-TACE . N=28.</b>
18. Eichler K, Zangos S, Mack MG, et al. First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). Int J Oncol 2012; 41(4): 1213-20.		<b>Case series. N=11.</b>
19. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VWT. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. J Vasc Interv Radiol 2013; 24(8): 1209-17.		<b>Systematische review TACE met DEBIRI Ook inclusie case series met N&lt;50 patienten.</b>
20. Jones RP, Dunne D, Sutton P, et al. Segmental and lobar administration of drug-eluting beads delivering irinotecan leads to tumour destruction: a case-control series. HPB (Oxford) 2013; 15(1): 71-7.		<b>Case report. N=2. DEBIRI-TACE.</b>
21. Pua U. Bradycardia associated with drug-eluting beads loaded with irinotecan (DEBIRI) infusion for colorectal liver metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36(3): 864-6.		<b>Letter: rapportage bradycardie bij DEBIRI-TACE</b>
22. Martin RCG, Scoggins CR, Tomalty D, et al. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naive unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: results of pharmacokinetics and phase I trial. J Gastrointest Surg 2012; 16(8): 1531-8.		<b>Fase I studie. DEBIRI-TACE icm chemotherapie. N=10.</b>
23. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res 2012; 32(4): 1387-95.	<b>X</b>	<b>RCT: DEBIRI-TACE vs chemotherapie. N=74.</b>
24. Nicolini A, Crespi S, Martinetti L. Drug delivery embolization systems: a physician's perspective. Expert Opin Drug Deliv. 2011 Aug;8(8):1071-84.		<b>Beschrijvende review.</b>
25. Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, et al. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead(R), drug-eluting	<b>X</b>	<b>Fase II studie. DEBIRI-TACE na falen chemotherapie. N=82.</b>

### TACE en LITT bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 22-7-2013
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)

#### Zoektermen:

TACE: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepatic\*, hepato\*, transcatheter, transarterial, chemoembolization, chemoembolisation, emboli\*, therapeutic, TACE, DEBIRI, DEB-TACE, bead\*, microspheres.

LITT: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepatic\*, hepato\*, laser, induced, thermotherapy, LITT, hyperthermia, induced, laser therapy, percutaneous laser ablation, PLA, interstitial laser-induced thermotherapy, ILT.

bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. <i>Anticancer Res</i> 2011; 31(12): 4581-7.		
26. de Baere T and Deschamps F. Arterial therapies of colorectal cancer metastases to the liver. <i>Abdom Imaging</i> 2011; 36(6): 661-70.		<b>Beschrijvende review</b>
27. Lewis AL and Holden RR. DC Bead embolic drug-eluting bead: clinical application in the locoregional treatment of tumours. <i>Expert Opin Drug Deliv</i> 2011; 8(2): 153-69.		<b>Beschrijvende review</b>
28. Martin RCG, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. <i>Ann Surg Oncol</i> 2011; 18(1): 192-8.	<b>X</b>	<b>Case series. N=55. DEBIRI-TACE na falen chemotherapie.</b>
29. Bower M, Metzger T, Robbins K, et al. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. <i>HPB (Oxford)</i> . 2010 Feb;12(1):31-6.		<b>Case series. N=55. DEBIRI-TACE na falen therapie. Dubbele publicatie?</b>
30. Carter S and Martin RCG. Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver. <i>HPB (Oxford)</i> 2009; 11(7): 541-50.		<b>Systematische review DEBIRI-TACE bij levercelcarcinoom, en levermetastasen van verschillende origine.</b>
31. Martin RCG, Joshi J, Robbins K, et al. Transarterial Chemoembolization of Metastatic Colorectal Carcinoma with Drug-Eluting Beads, Irinotecan (DEBIRI): Multi-Institutional Registry. <i>J Oncol</i> 2009; 2009, 539795.		<b>Case series. DEBIRI-TACE. N=30.</b>
32. Martin RC, Robbins K, Tomalty D, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. <i>World J Surg Oncol</i> 2009; 7, 80.		<b>Case series. N=55. DEBIRI-TACE na falen therapie. Dubbele publicatie?</b>
33. Fiorentini G, Aliberti C, Benea G, et al. TACE of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: beneficial effect of palliative intra-arterial lidocaine and post-procedure supportive therapy on the control of side effects. <i>Hepatogastroenterology</i> 2008; 55(88): 2077-82.		<b>Case series. DEBIRI-TACE. N=20</b>
34. Huppert P, Huppert P, Wenzel T, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) of Colorectal Cancer Liver Metastases by		<b>Case series. N=29. DEM-TACE met irinotecan als salvage therapie.</b>

### TACE en LITT bij colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 22-7-2013
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)

#### Zoektermen:

TACE: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepati\*, hepato\*, transcatheter, transarterial, chemoembolization, chemoembolisation, emboli\*, therapeutic, TACE, DEBIRI, DEB-TACE, bead\*, microspheres.

LITT: Colorectal neoplasms, colon, colorectal, sigmoid, cancer, neoplasm\*, tumor\*, tumour\*, neoplasm metastasis, liver neoplasms/secondary, metasta\*, liver, hepati\*, hepato\*, laser, induced, thermotherapy, LITT, hyperthermia, induced, laser therapy, percutaneous laser ablation, PLA, interstitial laser-induced thermotherapy, ILT.

Irinotecan-Eluting Microspheres in a Salvage Patient Population. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; ahead of print May 14.		
35. Seki A, Hori S. Transcatheter arterial chemoembolization with docetaxel-loaded microspheres controls heavily pretreated unresectable liver metastases from colorectal cancer: a case study. Int J Clin Oncol. 2011 Oct;16(5):613-6.		<b>Case report. TACE met DEM met docetaxel na falen therapie.</b>
36. Poggi G, Quaretti P, Montagna B, et al. Acute thrombocytopenia: an unusual complication occurring after drug-eluting microspheres transcatheter hepatic chemoembolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2011; 34 Suppl 2, S190-S194.		<b>Case report. Thrombopenie na DEM-TACE. N=2.</b>
37. Jarzabek M, Jargiełło T, Wolski A, et al. Drug-eluting microspheres transarterial chemoembolization (DEM TACE) in patients with liver metastases. Pilot study. Pol J Radiol. 2011 Jul;76(3):26-32.		<b>Case series. DEM-TACE met doxorubicine. N=15.</b>
38. Poggi G, Quaretti P, Minoia C, et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres(OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. Anticancer Res. 2008 Nov-Dec;28(6B):3835-42.		<b>Case series. DEM-TACE met oxaliplatin bij N=15 colorectale levermetastasen of levermetastasen van intrahepatisch cholangiocarcinoom.</b>
<b>LITT</b>		
1. Vogl TJ, Zegelman A, Bechstein WO, et al. Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms: Übersicht der hyperthermen Ablationsverfahren. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 792-8.		<b>Beschrijvende review</b>
2. Vogl TJ, Naguib NNN, Eichler K, et al. Volumetric evaluation of liver metastases after thermal ablation: long term results following MR guided laser-induced thermotherapy. Radiology 2008; 249(3): 865-71.		<b>Case series. N=20</b>

## Bijlage 3: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
<b>TACE</b>			
<b>AETNA</b>	Liver and Other Neoplasms - Treatment Approaches.	<a href="http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0268.html">http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0268.html</a> . Aetna considers chemoembolisation (CE) experimental and investigational for other indications including palliative treatment of liver metastases from other non-neuroendocrine primaries (e.g., breast cancer, cervical cancer, colon cancer, melanoma, rhabdomyosarcoma, or unknown primaries) and chemoembolisation of the pancreas for pancreatic cancer because there is inadequate evidence in the medical literature of the effectiveness of CE for these indications.	2013
<b>Agency for Healthcare Quality and Research (AHQR)</b>	Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver From Unresectable Colorectal Cancer.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115724/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115724/</a> . In the absence of comparative data, the evidence is insufficient to permit conclusions on the comparative effectiveness of these local hepatic therapies for unresectable CRC metastases to the liver. Gaps in the research base, even for critical benefits or harms, are extensive, and the quality of studies is generally questionable. Conducting RCTs (ideally head-to-head comparisons) to answer many important questions is desirable, but challenging.	2012
<b>Blue Cross Shield</b>	Chemoembolization of the Hepatic Artery, Transcatheter Approach.	<a href="http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/chemoembolization_of_the_hepatic_artery_transcatheter_approach.pdf">http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/chemoembolization_of_the_hepatic_artery_transcatheter_approach.pdf</a> . When Chemoembolization of the Hepatic Artery, Transcatheter Approach is not covered: Transcatheter hepatic arterial chemoembolization is considered <b>investigational</b> : to treat liver metastases from any other tumors than from neuroendocrine tumors or uveal melanoma.	2012
<b>LITT</b>			
<b>AETNA</b>	Interstitial Laser Therapy	<a href="http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0781.html">http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0781.html</a> . Aetna considers interstitial laser therapy experimental and investigational because of insufficient evidence of its effectiveness	2012
<b>Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</b>	Laser-induced Interstitial Thermal Therapy for Liver Metastases.	<a href="http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Laserinduced_Interstitial_Thermal_Therapy_Liver_Metastases_201101.pdf">http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Laserinduced_Interstitial_Thermal_Therapy_Liver_Metastases_201101.pdf</a> . It is uncertain whether or not laser-induced thermotherapy extends life in patients with liver metastases. Comparative studies are lacking. Studies published to date show that this treatment method can ablate metastases, and that risks associated with the procedure are minor. However, the beneficial effects of metastases ablation, in terms of symptoms and quality of life, has not been demonstrated in the literature.	2011

## Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
<b>TACE</b>		
<b>Integraal kankercentrum Nederland</b>	Richtlijn Colorectaal carcinoom Concept juli 2013. <a href="http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/Colorectaal%20carcinoom/Conceptrichtlijn%20Colorectaal%20carcinoom.pdf">http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/Colorectaal%20carcinoom/Conceptrichtlijn%20Colorectaal%20carcinoom.pdf</a> Bij patiënten met niet-resectabele colorectale levermetastasen zijn er geen overtuigende aanwijzingen dat TACE een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van systemische chemotherapie ten aanzien van de progressie vrije overleving en mogelijk op de algehele overleving. TACE dient alleen aangeboden te worden in studieverband.	12-7-2013
<b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b>	Clinical practice guideline colon carcinoma. Placement of a hepatic arterial port or implantable pump during surgical intervention for liver resection with subsequent infusion of chemotherapy directed to the liver metastases through the hepatic artery is an option (category 2 B). A recent randomized trial using hepatic artery infusion to deliver irinotecan-loaded-drug eluting beads (DEBIRI) reported a survival benefit (22 vs 15 months, p=0.03). Panel consensus is that HAI should be considered selectively and only at institutions with extensive expertise in both the surgical and oncological aspects of the procedure.	2013
<b>LITT</b>		
<b>Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.</b>	Leitlinie Kolorektales Karzinom <a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLI_S3_KRK_14062013.pdf">www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLI_S3_KRK_14062013.pdf</a> . LITT: Daten zum Effizienzvergleich mit der perkutanen Radiofrequenzablation liegen nicht vor. Für eine endgültige Bewertung, insbesondere auf Überleben und Lebensqualität liegen zu wenige Daten vor. Deshalb sollten Patienten, die für eine LITT in Frage kämen, nur innerhalb klinischer Studien behandelt werden.	2013