



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland

Afdeling Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. dr. J.S. Frankema
T +31 (0)20 797 86 56

Onze referentie

2017023264

Bijlage

Standpunt Thermale ablatie
bij colorectale levermetas-
tasen

2017023264

Datum 26 september 2017
Betreft Standpunt Thermale ablatie bij colorectale levermetastasen

Geachte mevrouw Schippers,

Bij deze brief treft u ter informatie ons standpunt aan over Thermale ablatie bij colorectale levermetastasen.

Op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek concluderen wij dat thermale ablatie alleen beschouwd kan worden als effectieve behandeling van *niet-resectabele colorectale levermetastasen* bij een in opzet radicale ingreep. Thermale ablatie voldoet derhalve bij deze indicatie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en behoort daarmee tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Het door de betrokken wetenschappelijke verenigingen en Nederlandse Federatie van kankerpatiëntenorganisaties opgestelde waarborgendocument (met een indicatieprotocol, uitgangspunten voor klinische dataregistratie en een lijst van expertisecentra met bijbehorende kwaliteitseisen) bewerkstelligt dat de behandeling in de praktijk ook effectief wordt toegepast en dat gepast gebruik wordt bevorderd.

Verder concluderen wij dat er onvoldoende onderbouwing uit onderzoek is om te kunnen concluderen dat thermale ablatie een effectieve behandeling is bij *resectabele colorectale levermetastasen*. Bij deze indicatie voldoet de interventie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en behoort de interventie niet tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Voor verdere toelichting verwijzen wij u naar het bijgevoegde standpunt.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Thermale ablatie bij colorectale levermetastasen

Datum 26 september 2017
Status Definitief



Colofon

Volgnummer	2016030309 [zaaknummer: 2014020238]
Auteur	dr. J.S. Frankema drs. J. Heymans MPH mr. P.C. Staal
Sector	Zorg, programma Pakket

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale Vraag—7
2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
2.1	De procedure in vogelvlucht—9
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—9
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
2.1.3	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—9
3	Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'—11
3.1	Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—11
3.1.1	Epidemiologie colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen—11
3.1.2	Standaardbehandeling/ vergelijkende behandeling colorectale levermetastasen—11
3.1.2.1	<i>Locale chirurgie</i> —11
3.1.2.2	<i>Systemische therapie</i> —13
3.1.3	Te beoordelen interventie thermale ablatie—13
3.2	Beoordeling—14
3.2.1	Opzet systematische review door ME-TA—14
3.2.2	Beoordeling van effectiviteit: cruciale uitkomstmaten en gradering van kwaliteit van het bewijs—16
3.2.2.1	Effectiviteit RFA—16
3.2.2.2	Effectiviteit MWA—17
3.3	Richtlijnen—18
3.3.1	Systematische review ME-TA—18
3.3.1.1	<i>Methodologische kwaliteit</i> —18
3.3.1.2	<i>Aanbevelingen</i> —18
3.3.1.3	<i>Nederlandse richtlijn Colorectaal carcinoom (IKNL-2014)</i> —18
3.3.1.4	<i>Internationale richtlijnen</i> —18
3.3.2	Aanvullende search Zorginstituut—18
3.4	Standpunten—19
3.5	Lopende studies—19
3.6	Vaststellen van eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—19
3.6.1	Rationale en voordelen thermale ablatie—19
3.6.2	Effectiviteit van RFA op cruciale uitkomsten; grootte effect, kwaliteit bewijs en vertrouwen in effectschattingen—19
3.6.3	Effectiviteit MWA grootte effect, kwaliteit van bewijs en vertrouwen in effectschattingen—20
3.6.4	Bespreking van andere relevante aspecten—20
3.6.4.1	<i>Indirect bewijs: overleving RFA vs palliatieve chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen</i> —20
3.6.4.2	<i>Indirect bewijs: overleving na RFA bij niet-resectabele levermetastasen vs. resectie bij resectabele levermetastasen</i> —20
3.6.4.3	<i>Passend onderzoek</i> —21
3.6.4.4	<i>Richtlijnen</i> —21
3.6.4.5	<i>Verschillende thermale ablatie technieken</i> —21
3.6.5	Conclusie—21
4	Beoordelingsproces en standpunt—23

4.1	Raadpleging partijen—23
4.1.1	Reacties conceptstandpunt—23
4.2	Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—25
4.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—25
5	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket—27
5.1	Bevoegdheid minister—27
5.2	Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?—27
6	Consequenties voor de praktijk—29
6.1	Zorgactiviteiten en aanspraakcode—29
6.2	Zorgverzekeraars—29
6.3	Zorgaanbieders en patiëntenorganisaties—29
6.4	Financiële paragraaf—30
6.4.1	Aantallen patiënten—30
6.4.2	Kosten—31
6.4.3	Overige criteria—33
6.4.4	Conclusie—33
6.5	Evaluatie en monitoring—33
6.6	Ingangsdatum standpunt—34

Referenties—35

Bijlage 1 – Relevante wet- en regelgeving

Bijlage 2 – Systematische review ME-TA

Bijlage 3 – Richtlijnen

Bijlage 4 – Standpunten

Bijlage 5 – Lopende studies

Bijlage 6 – Waarborgendocument thermale ablatie van niet-resectabele colorectale levermetastasen

Bijlage 7 – Consultatie

Samenvatting

Het Zorginstituut heeft in 2009 een standpunt uitgebracht, waarin geconcludeerd werd, dat thermale ablatie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' voor de behandeling van levermetastasen. In de herziene Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Colorectaal carcinoom (2014) worden aanbevelingen gedaan voor thermale ablatie, namelijk radiofrequente ablatie (RFA) of microwave ablatie (MWA) bij niet-resectabele levermetastasen. Deze lokale technieken kunnen vanwege het genoemde standpunt echter niet ten laste gebracht worden van de basisverzekering. Het Zorginstituut heeft – om na te gaan of het eerdere standpunt wellicht moet worden aangepast - een systematische review laten verrichten door de onafhankelijke onderzoeksgroep ME-TA (Medical Evaluation & Technology Assessment) naar de effectiviteit van thermale ablatie bij colorectale levermetastasen.

Thermale ablatie is een minder invasief alternatief voor chirurgie voor de behandeling van colorectale levermetastasen. Het gaat in de praktijk om twee technieken: RFA en MWA. RFA wordt al langer toegepast; MWA wordt gezien als een technische variant van RFA. Bij beiden wordt na plaatsing van een echo- of CT-geleide naald met lokale toediening van hitte tumorweefsel vernietigd. Het verschil tussen beide technieken is alleen dat de hitte op een andere wijze wordt gegenereerd.

Een (percutane) interventie met thermale ablatie is, vergeleken met chirurgische resectie, een relatief kleine ingreep. Tijdens de procedure blijft meer gezond leverweefsel behouden en de klinische opnames duren korter dan na leverresectie.

Het doel van ablatie is hetzelfde als van chirurgie namelijk volledige eradicatie en in opzet curatie. Ablatie kan daarom theoretisch worden ingezet:

(a) in de plaats van chirurgie bij resectabele colorectale levermetastasen, of
 (b) als in opzet curatief alternatief voor chemotherapie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen. Dit kan het geval zijn bij comorbiditeit, een moeilijke technische ligging van de levermetastase, of bij status na meerdere buikoperaties. Thermale ablatie kan ook met resectie worden gecombineerd, om een radicale resectie mogelijk te maken.

Op basis van de beschikbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek concluderen we dat thermale ablatie alleen beschouwd kan worden als effectieve behandeling van *niet-resectabele colorectale levermetastasen* bij een in opzet radicale ingreep. Thermale ablatie voldoet derhalve bij deze indicatie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het door de betrokken wetenschappelijke verenigingen en Nederlandse Federatie van kankerpatiëntenorganisaties opgestelde waarborgendocument (met een indicatieprotocol, uitgangspunten voor klinische dataregistratie en een lijst van expertisecentra met bijbehorende kwaliteitseisen) bewerkstelligt dat de behandeling in de praktijk ook effectief wordt toegepast en dat gepast gebruik wordt bevorderd. Het Zorginstituut zal op termijn evalueren wat de consequenties zijn van dit standpunt op basis van de rapportages die partijen aan het Zorginstituut zullen overleggen.

Verder concluderen we dat er onvoldoende onderbouwing uit wetenschappelijk onderzoek is om te kunnen concluderen dat thermale ablatie een effectieve behandeling is bij *resectabele colorectale levermetastasen*. Bij deze indicatie voldoet de interventie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Deze conclusies gelden, gezien de vergelijkbaarheid van RFA en MWA, voor beide ablatietechnieken.

De ingangsdatum van dit standpunt is 26 september 2017.

1 Inleiding

1.1 **Aanleiding**

Het Zorginstituut heeft in 2008 een systematische review laten verrichten naar niet-chirurgische locoregionale technieken bij primair levercelcarcinoom en levermetastasen door Kleijnen Systematic Reviews Ltd.

Naar aanleiding van deze resultaten is op 19 mei 2009 een standpunt uitgebracht, waarbij geconcludeerd werd, dat alleen arteria hepatica infusie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' voor de behandeling van levermetastasen. In de herziene Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Colorectaal carcinoom (2014) wordt aanbevolen wanneer thermale ablatie in de vorm van radiofrequente ablatie (RFA) of microwave ablatie (MWA) wordt toegepast bij patiënten met levermetastasen. Deze lokale technieken kunnen vanwege het genoemde standpunt echter niet ten laste gebracht worden van de basisverzekering. Het Zorginstituut heeft daarom besloten om een herbeoordeling te doen van de toepassing van RFA en MWA bij colorectale levermetastasen.

1.2 **Centrale Vraag**

De centrale vraag van dit standpunt is of thermale ablatie bij colorectale levermetastasen voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van medisch specialistische zorg. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving zie bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het erom welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. M.a.w: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.^a

Toetsing aan het plegen-te-bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).^b

2.1.3 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.^c

^a Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

^b Zorginstituut Nederland. *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit standpunt is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

^c Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

3.1.1 *Epidemiologie colorectaal carcinoom en colorectale levermetastasen*

Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende maligniteit en komt bij mannen iets vaker voor dan bij vrouwen¹. In Nederland worden per jaar meer dan 15.500 nieuwe patiënten met colorectaal carcinoom gediagnostiseerd (data Nederlandse Kankerregistratie: www.cijfersoverkanker.nl: 2015: 15.549). Ten tijde van de diagnose colorectaal carcinoom heeft 25% van de patiënten al levermetastasen¹. Ongeveer 50-60% van de patiënten ontwikkelt gedurende het beloop levermetastasen¹.

3.1.2 *Standaardbehandeling/ vergelijkende behandeling colorectale levermetastasen*

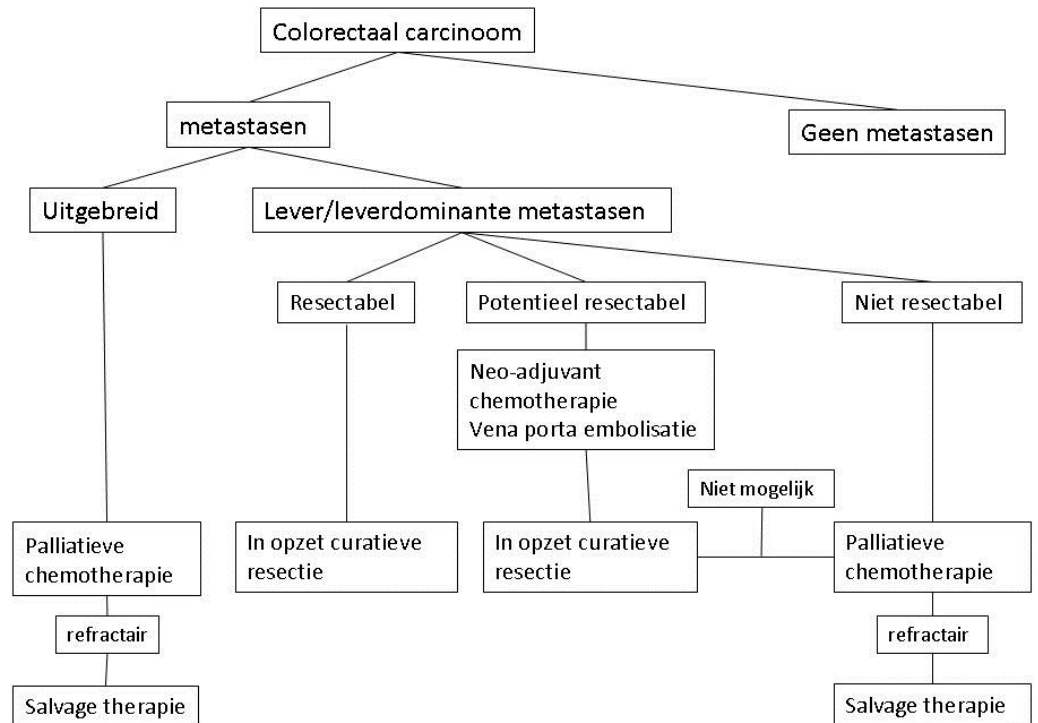
De standaardbehandeling van colorectale levermetastasen wordt nader toegelicht aan de hand van de landelijke richtlijn Colorectaal carcinoom².

3.1.2.1 *Locale chirurgie*

Levermetastasen zijn onder te verdelen in primair resectabel of potentieel/secundair resectabel of niet-resectabel (zie Figuur 1). Hieronder volgt een nadere toelichting.

Resectabele levermetastasen

Indien levermetastasen resectabel zijn, is behandeling met een partiële leverresectie de gouden standaard. De rationale is dat bij colorectaal carcinoom metastasering plaats vindt via de v. porta. Metastasen kunnen tot de lever beperkt zijn zonder dat systemische metastasering naar elders heeft plaats gevonden. Hierdoor is een partiële leverresectie in opzet curatief na radicale verwijdering van (tot de lever beperkte) levermetastasen. Na resectie van levermetastasen hebben geselecteerde patiëntengroepen een 5-jaars overleving van 30%-60% in recente publicaties². Slechts 15-30% van de levermetastasen blijkt echter resectabel te zijn².



Figuur 1. Behandeling van colorectaal carcinoom

De criteria van resectabiliteit van levermetastasen zijn in de loop van de tijd veranderd en zijn niet eenduidig in de literatuur.

Criteria van resectabiliteit in de Nederlandse richtlijn Colorectaal carcinoom zijn²:

- Voldoende restleverweefsel na resectie.
Bij normaal functionerend leverparenchym kan maximaal 80% van het volume worden verwijderd (<6/8 segmenten), maar bij parenchymafwijkingen als levercirrhose/steatose of chronische ziekte is het maximaal te verwijderen leverschijfvolume minder, namelijk 50-60% (4-5/8 segmenten).
- Geen extrahepatische metastasen of extrahepatische tumorgroei beperkt tot 1 orgaan.
Indien er metastasen in >1 extrahepatisch orgaan zijn of in specifieke organen zoals bijnieren, para-aortale of truncus coeliacus lymfklieren, lijkt de toegevoegde waarde van resectie beperkt.
- Operabiliteit.
De operabiliteit wordt o.a. bepaald door leeftijd, algemene conditie en comorbiditeit. Leeftijd vormt echter geen absolute contra-indicatie meer.
- Locale resectabiliteit.
Levermetastasen kunnen lokaal irresectabel door een ongunstige locatie of uitgebreide abdominale chirurgie (o.a. leverresectie) zijn.

Potentieel/secundaire resectabele levermetastasen

Bij potentieel/secundair resectabele levermetastasen kan er niet primair tot resectie worden overgegaan omdat er onvoldoende leverweefsel na resectie over zou blijven. In dat geval kan inductie systemische chemotherapie om de levermetastasen te verkleinen en/of preoperatieve selectieve v. porta embolisatie om hypertrofie van de

toekomstige restlever te induceren en/of resectie in 2 stadia worden overwogen². Indien een secundaire resectie van levermetastasen kan worden bereikt is de 5-jaars overleving 33%².

Niet-resectabele levermetastasen

Niet-resectabele levermetastasen komen alleen in aanmerking voor palliatie met lokale therapieën of palliatieve systemische chemotherapie². Het doel van de behandeling is levensverlenging en verbetering van de kwaliteit van leven.

3.1.2.2 *Systemische therapie*

Resectabele levermetastasen

Systemische chemotherapie wordt thans niet meer standaard gegeven als peri-operatieve of adjuvante therapie bij curatieve resectie².

Potentieel/secundair resectabele levermetastasen

Patiënten dienen behandeld te worden met tenminste doublet chemotherapie met fluoropyrimidine + oxaliplatin (FOLFOX) of irinotecan (FOLFIRI) in combinatie met targeted therapie, dwz antilichamen tegen epithelial growth factor receptor (cetuximab, panitumumab) of vascular endothelial growth factor (bevacuzimab)².

Niet-resectabele metastasen

Indien geen lokale palliatie van symptomatische metastasen wordt nagestreefd en patiënten in goede conditie zijn en voor behandeling met meerdere lijnen chemotherapie in aanmerking komen, is de standaard eerstelijnsbehandeling, systemische chemotherapie plus bevacuzimab². Voor deze groep patiënten is fluoropyrimidine monotherapie een volwaardig alternatief voor combinatie chemotherapie². Voor de overige patiënten (lokale palliatie, matige conditie) heeft combinatie chemotherapie (fluoropyrimidine + oxaliplatin of irinotecan) de voorkeur². Met de huidige chemotherapie regimes is de 5-jaars overleving $\approx 0-10\%$ ³⁻⁹.

3.1.3 *Te beoordelen interventie thermale ablatie*

Voor de behandeling van colorectale levermetastasen zijn minder invasieve lokale technieken ontwikkeld zoals thermale ablatie². Dit zijn technieken, waarbij gebruik wordt gemaakt van hitte of koude om lokaal tumorweefsel te vernietigen. Deze technieken zijn in feite alternatieven voor chirurgie. Het doel van ablatie is hetzelfde als van chirurgie namelijk volledige eradicatie en in opzet curatie.

In de klinische praktijk worden bij colorectale levermetastasen alleen RFA of MWA toegepast. Bij RFA vindt verhitting plaats door middel van hoogfrequente wisselstroom/radiogolven via een echografisch of CT-geleid geplaatste naald (percutaan, open of laparoscopisch) en bij MWA door middel van elektromagnetische straling/microgolven. RFA en MWA worden steeds meer als technische varianten (van elkaar) gezien. MWA kan in plaats van RFA worden toegepast bij tumoren waarbij door lokalisatie kans is op een negatief effect van grote bloedvaten (heat sink).

Thermale ablatie vs. chirurgie

Thermale ablatie heeft als voordeel ten opzichte van chirurgie, dat het een minder invasieve en daardoor minder belastende techniek is. Tijdens de procedure blijft meer gezond leverweefsel behouden (bij chirurgie wordt tot 70% verwijderd) en de klinische opnames duren korter dan na leverresectie¹⁰. Er treden minder ernstige complicaties op.

De kans op een lokaal recidief is echter groter. Na RFA varieert het percentage lokaal recidieven van 2 tot 60%, maar is afhankelijk van het aantal behandelde

tumoren, de grootte en de locatie van de tumor en ervaring van de behandelend arts¹¹⁻¹³. De kans op een complete ablatie is het grootst bij solitaire of enkele metastasen en een diameter < 3 cm¹¹⁻¹³. In een meta-analyse bij 763 patiënten uit 2008 was de kans op een lokaal recidief 14.7% (alle diameters)¹⁴. Na leverresectie treedt bij 1.2-10.4% een lokaal recidief op¹³. Locale recidieven kunnen opnieuw behandeld worden met een re-ablatie^{15,16}. Uit een retrospectieve analyse van de resultaten van RFA in het VUMC (N=100) blijkt dat na additionele ablaties een definitieve lokale controle van 93% bereikt kan worden¹⁵.

Thermale ablatie vs. chemotherapie

Ten opzichte van langdurige behandeling met chemotherapie is thermale ablatie minder ingrijpend en belastend; thermale ablatie is immers een lokale behandeling, waarvoor slechts een kortdurende opname nodig is. Dit wordt tijdens overleg ook aangegeven door deskundigen en patiëntvertegenwoordigers. Thermale ablatie heeft een ander behandeldoel namelijk in opzet –of potentieel- curatie, terwijl bij behandeling met chemotherapie palliatie wordt nagestreefd.

Uit overleg met professionals van de wetenschappelijke verenigingen en resultaten van een landelijke enquête naar de toepassing van RFA blijkt dat er geen consensus is over de indicatiecriteria bij colorectale levermetastasen en men RFA nog breder zou willen toepassen. Beslissingen worden per instelling (afhankelijk van de gehanteerde definitie van resectabiliteit) genomen, na multidisciplinair overleg en afhankelijk van de expertise van de lokale chirurg of interventieradioloog. Aanbevelingen in de richtlijn worden niet altijd gevolgd.

3.2 Beoordeling

Het Zorginstituut heeft samen met de verantwoordelijke wetenschappelijke - en patiëntenverenigingen in meerdere overlegstructuren de PICO voor het effectiviteitsonderzoek vastgesteld.

Het Zorginstituut heeft daarna een systematische review laten verrichten door de onafhankelijke onderzoeksgroep ME-TA (Medical Evaluation & Technology Assessment) naar de effectiviteit van thermale ablatie bij colorectale levermetastasen.

3.2.1 Opzet systematische review door ME-TA

De volgende onderzoeksvragen zijn gesteld aan ME-TA:

1. Wat is de effectiviteit en veiligheid van RFA en MWA voor de behandeling van colorectale levermetastasen?
2. Wat is de plaats van RFA en MWA in nationale en internationale richtlijnen?
3. Wat is de kosten(effectiviteit) van RFA en MWA voor de behandeling van colorectale levermetastasen volgens gepubliceerde kosten(effectiviteits)studies?

De PICO is

P = population	Patiënten met colorectale levermetastasen: - resectabel, eventueel onderverdeling in: •solitaire/multipele metastasen •inoperabele patiënten •chirurgisch niet goed benaderbaar door ligging - niet-resectabel, onderverdeling in: •eerste/tweedelijns behandeling •salvage behandeling bij chemorefractaire patiënten
I = intervention	1. RFA

	2. MWA
C = comparator	<p>Resectabel: in opzet curatieve partiële leverresectie</p> <p>Niet-resectabel: palliatieve setting</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ eerste/tweedelijns behandeling: chemotherapie ♣ salvage behandeling: maximaal ondersteunende therapie
O = outcomes	<p>Cruciale uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Totale overleving: na 5 jaar voor resectabele metastasen, na 3 jaar voor 1^{ste}/2^{de} lijnsbehandeling voor niet-resectabele metastasen, na 2 jaar voor salvage therapie voor niet-resectabele metastasen • Kwaliteit van leven: lichamelijk, psychisch en sociaal obv gevalideerde vragenlijsten; na 5 jaar voor resectabele metastasen, na 3 jaar voor 1^{ste}/2^{de} lijnsbehandeling voor niet-resectabele metastasen, na 2 jaar voor salvage therapie voor niet-resectabele metastasen • Bijwerkingen/complicaties <p>Belangrijke uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressievrije overleving: na 5 jaar voor resectabele metastasen, na 3 jaar voor 1^{ste}/2^{de} lijnsbehandeling voor niet-resectabele metastasen, na 2 jaar voor salvage therapie voor niet-resectabele metastasen • Respons • Residu/recidief: lokale controle (geen lokale tumorgroei bij een volledige ablatie), lokale tumorprogressie (lokale tumorgroei bij een niet-volledige ablatie), lokaal recidief (lokale tumorgroei bij een volledige ablatie); na 5 jaar voor resectabele metastasen, na 3 jaar voor 1^{ste}/2^{de} lijnsbehandeling voor niet-resectabele metastasen, na 2 jaar voor salvage therapie voor niet-resectabele metastasen
S = study designs	(Systematische reviews van) gerandomiseerde studies, gecontroleerde studies, vergelijkende observationele studies met multivariate analyse en/of matching, niet-vergelijkende studies enkel indien geen (of onvoldoende) vergelijkende studies gevonden worden

Na een literatuursearch werden 1 gerandomiseerde studie¹⁷, en 21 vergelijkende observationele studies¹⁸⁻³⁸ voor de behandeling met RFA geïncludeerd en 1 gerandomiseerde studie³⁹, 2 vergelijkende observationele studies^{40,41} en 10 case series⁴²⁻⁵¹ voor de behandeling met MWA.

Aangezien er veel vergelijkende studies over RFA beschikbaar waren, werd a priori besloten om alleen studies te includeren die multivariaat analyse of matching op basis van prognostische factoren hadden verricht, om het risico op bias te beperken. Voor MWA was dit niet haalbaar vanwege het beperkte aantal vergelijkende studies.

De kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs werd systematisch beoordeeld en gegradeerd met de zogenaamde GRADE-methode.

De volledige review met risk of bias tabellen, GRADE tabellen etc. is in Bijlage 2 terug te vinden. Hieronder volgen de belangrijkste resultaten, opmerkingen over de PICO en de beoordelingen van de effectiviteit op de cruciale uitkomsten.

Er zijn geen studies gevonden waarbij uitsluitend patiënten met resectabele colorectale levermetastasen werden behandeld met RFA met of zonder chirurgie. Comorbiditeit en een moeilijke technisch benaderbare ligging werden bij de P van de PICO in het ME-TA rapport als subgroepen van resectabele levermetastasen gedefinieerd. Achteraf bleek dat deze patiënten in de vergelijkende studies samen met patiënten die om andere redenen in aanmerking kwamen voor RFA, bij de in opzet niet-resectabele levermetastasen werden geïnccludeerd. Er werden verder geen subgroepanalyses verricht.

In de vergelijkende observationele studies werd de keuze voor de behandeling bepaald door patiënt- of tumorkenmerken (confounding by indication) waardoor er verschillen waren in baseline kenmerken tussen de behandelgroepen. RFA werd overwogen o.a. vanwege comorbiditeit, onvoldoende resterend leverweefsel na resectie en/of technische factoren (bv. moeilijke ligging), beslissing van de patiënt of extrahepatische ziekte. Alle studies verrichtten een multivariate analyse of matchten de behandelgroepen op basis van (verschillende) prognostische factoren, maar in geen enkele studie kon volledig gecorrigeerd worden voor confounding by indication.

Samenvattend werd in de studies dus RFA met of zonder chirurgie bij *niet-resectabele* levermetastasen vergeleken met chirurgie bij *resectabele* levermetastasen. Deze vergelijking komt niet overeen met wat aanvankelijk in de C van de PICO werd vastgesteld namelijk chemotherapie of maximaal ondersteunende therapie bij *niet-resectabele* levermetastasen

3.2.2 *Beoordeling van effectiviteit: cruciale uitkomstmaten en gradering van kwaliteit van het bewijs*

3.2.2.1 Effectiviteit RFA *Resectabele levermetastasen*

Er is geen bewijs gevonden, dat RFA een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid heeft ten opzichte van resectie bij resectabele levermetastasen. Er is ook geen bewijs gevonden over het effect op de kwaliteit van leven.

Niet-resectabele levermetastasen

De combinatie van RFA–al dan niet met chirurgie–met chemotherapie heeft een gelijkwaardige totale overleving bij patiënten met in opzet niet-resectabele colorectale levermetastasen, in vergelijking met chemotherapie alleen (30-maanden overleving: 61,7% vs. 57,6%)¹⁷. Lage kwaliteit bewijs. De combinatiebehandeling veroorzaakt niet meer complicaties dan chemotherapie alleen. Zeer lage kwaliteit bewijs. De combinatiebehandeling veroorzaakte een tijdelijke daling in kwaliteit van leven ten tijde van de ingreep vergeleken met chemotherapie alleen. Zeer lage kwaliteit.

Op basis van de evidence wordt voor het toevoegen van RFA aan systemische therapie dan ook (nog) geen meerwaarde aangetoond. Bovendien is deze combinatiebehandeling niet meer aan de orde, omdat patiënten na RFA niet meer standaard met chemotherapie worden behandeld.

Volgens een abstract over de lange termijn resultaten in de CLOCC trial was de totale overleving significant beter na RFA–al dan niet met chirurgie–met chemotherapie na een mediane follow-up van 9,7 jaar (hazard ratio = 0,58; 95%BI 0,38 tot 0,88)⁵². De 8-jaars overleving bedroeg 34% in de combinatiegroep vs. 9% in de chemotherapiegroep. Deze lange termijn resultaten van de CLOCC trial suggereren wel een meerwaarde van RFA in combinatie met chemotherapie, maar kunnen niet worden meegenomen, omdat ze niet in artikelvorm gepubliceerd zijn in een peer-reviewed journal.

De totale overleving na RFA van niet-resectabele metastasen is in vergelijking met chirurgische resectie van resectabele metastasen slechter (gepoolde gecorrigeerde hazard ratio 1,92; 95%BI 1,44 tot 2,56), maar gaat gepaard met minder complicaties (relatief risico 0,47; 95%BI 0,28 tot 0,78). Zeer lage kwaliteit bewijs. Het effect op kwaliteit van leven is niet beoordeeld. Het doel van RFA is in een opzet radicale ingreep van niet-resectabele levermetastasen. Ook bij solitaire levermetastasen is de totale overleving slechter na behandeling met RFA dan na chirurgie (5 studies; hazard ratio = 1,77; 95%CI 1,18 tot 2,65). Bij solitaire levermetastasen met een diameter ≤ 3 cm is de totale overleving na RFA in het merendeel van de geïncludeerde studies (4/5) vergelijkbaar^{19,22,24,38}, maar er werd in het ME-TA rapport geen subgroepanalyse voor een diameter ≤ 3 cm verricht. Op basis van bovenstaande vergelijkingen kunnen feitelijk geen conclusies getrokken worden over de effectiviteit van RFA vs. leverresectie, omdat de patiënten die RFA ondergingen een slechtere prognose hadden.

De totale overleving is na een combinatie van RFA met chirurgische resectie met in opzet radicale resectie van niet-resectabele afwijkingen vergelijkbaar met die na chirurgie alleen voor resectabele metastasen (gepoolde gecorrigeerde hazard ratio 1,29; 95%BI 0,71 tot 2,32). Zeer lage kwaliteit bewijs. Het is niet duidelijk of de combinatie van RFA met chirurgie meer complicaties veroorzaakt. Het effect op kwaliteit van leven is niet onderzocht.

Ook hier geldt dat feitelijk geen conclusies kunnen worden getrokken over de effectiviteit van RFA in combinatie met chirurgie vs. leverresectie omdat de patiënten die de combinatie behandeling ondergingen een slechtere prognose hadden.

3.2.2.2 Effectiviteit MWA

Resectabele levermetastasen

De totale overleving na behandeling met MWA alleen is vergelijkbaar met die na behandeling met chirurgie alleen bij patiënten met resectabele colorectale levermetastasen (gemiddelde overleving 27 vs. 25 maanden) zonder dat meer complicaties optreden³⁹. Zeer lage kwaliteit bewijs.

Niet-resectabele levermetastasen

In opzet radicale behandeling met MWA leidt tot een betere totale overleving dan palliatieve chemotherapie bij patiënten met niet-resectabele levermetastasen (gecorrigeerde hazard ratio 0,56; 95%BI 0,33 tot 0,96)⁴¹. Zeer lage kwaliteit bewijs.

De totale overleving na een combinatie van chirurgische resectie en MWA voor in opzet niet-resectabele afwijkingen is gelijkwaardig aan die na chirurgie alleen voor resectabele metastasen (3-jaars overleving: 50,9% vs. 48,8%)⁴⁰. Resectie en MWA worden in deze setting gecombineerd om in opzet radicale resectie mogelijk te maken en lijken gepaard te gaan met meer complicaties. Zeer lage kwaliteit bewijs. Aangezien de patiënten die de combinatie behandeling ondergingen een slechtere prognose hadden, kunnen eigenlijk geen conclusies getrokken worden over de effectiviteit van MWA in combinatie met chirurgie vs. chirurgie.

Kwaliteit van leven

Er is geen bewijs gevonden over het effect op de kwaliteit van leven na MWA met of zonder chirurgie vs. chirurgie (resectabele levermetastasen) of chemotherapie (niet-resectabele levermetastasen).

Voor de beoordeling van het effect van RFA en MWA op belangrijke uitkomstmaten en gradering van de kwaliteit van het bewijs verwijzen we naar Bijlage 2.

3.3 Richtlijnen

3.3.1 *Systematische review ME-TA*

3.3.1.1 *Methodologische kwaliteit*

Eén landelijke richtlijn Colorectaal carcinoom (IKNL 2014) en 12 internationale richtlijnen werden door ME-TA op methodologische kwaliteit beoordeeld met het AGREE II instrument (zie Bijlage 2 Appendix 3 p 107). Een aantal van de richtlijnen had ernstige methodologische beperkingen. De richtlijnen van IKNL (2014), NICE (2011), CCO (2012) en KCE (2014) hadden scores boven 60%.

3.3.1.2 *Aanbevelingen*

Voor de aanbevelingen met graad van aanbeveling en het niveau van bewijs van de 13 richtlijnen verwijzen we naar Bijlage 2 Appendix 6 Tabel 28 p164. Alle aanbevelingen zijn ook terug te vinden in Bijlage 3.

3.3.1.3 *Nederlandse richtlijn Colorectaal carcinoom (IKNL-2014)*

Lokale thermale ablatie wordt niet aanbevolen als alternatief voor chirurgische resectie bij patiënten met resectable levermetastasen. Thermale ablatie kan in geselecteerde gevallen in combinatie met resectie worden toegepast om resectie mogelijk te maken². Daarnaast kan percutane lokale thermale ablatie worden toegepast als lokale behandeling bij colorectale levermetastasen die minder geschikt zijn voor chirurgische resectie door hoge leeftijd, comorbiditeit, een ongunstige tumorlocatie voor resectie of status na uitgebreide abdominale chirurgie. RFA wordt als techniek van eerste keuze aanbevolen. MWA wordt als mogelijk goed alternatief gezien, vooral bij tumorlokalisaties waarbij het heat sink fenomeen te verwachten is.

3.3.1.4 *Internationale richtlijnen*

In 5 internationale richtlijnen wordt thermale ablatie niet als behandeling besproken (ASCRS (2012, 2014)^{53,54}, ESMO (2013)⁵⁵, CCO (2012)⁵⁶, NICE (2011)⁵⁷. In de SIGN richtlijn (2011) en de ACR richtlijn (2014) wordt summier vermeld dat in situ ablatie of locale niet-chirurgische technieken kunnen worden overwogen bij (niet-resectabele) levermetastasen^{58,59}. De overige internationale richtlijnen (ESMO (2012, 2014)^{60,61}, KCE (2014)⁶² en NCCN (2016)^{63,64} adviseren net als de Nederlandse richtlijn om RFA of RFA in combinatie met resectie te gebruiken om een in opzet radicale eliminatie van niet-resectabele levermetastasen te bereiken. De aanbevelingen zijn niet gebaseerd op hoge kwaliteit bewijs⁶²⁻⁶⁴ of worden niet concreet onderbouwd met onderliggende studies maar berusten op consensus⁶⁰⁻⁶⁴.

3.3.2 *Aanvullende search Zorginstituut*

De search naar richtlijnen werd geupdated, waarbij 4 internationale richtlijnen werden gevonden: AHS richtlijn (2015)⁶⁵, DGVS richtlijn (2014)⁶⁶, en 2 NICE richtlijnen over RFA (2009)⁶⁷ en MWA (2016)⁶⁸(zie Bijlage 3). In deze richtlijnen worden dezelfde aanbevelingen gedaan op basis van (zeer) lage kwaliteit bewijs^{66,67} en/of consensus^{65,66}. NICE concludeert over MWA in 2016 dat de veiligheid en effectiviteit wat betreft tumorablatie voldoende zijn aangetoond op basis van (zeer) lage kwaliteit bewijs⁶⁸.

3.4**Standpunten**

Na screening van de websites van de volgende organisaties AETNA, ANTHEM, CIGNA, Blue Cross, Regence Group en Premera, werden 4 uitgebrachte standpunten over RFA en/of MWA gevonden (zie Bijlage 4). PREMERA Blue Cross beschouwt MWA bij levermetastasen als experimenteel. AETNA, ANTHEM en Regence Group vergoeden thermale ablatie of RFA met of zonder resectie om in opzet radicale verwijdering van alle levermetastasen mogelijk te maken. De zorgverzekeraars stellen daarbij voorwaarden aan de grootte en het aantal levermetastasen.

3.5**Lopende studies**

Op de websites van Clinical trials.com, trials NCI en ISRCTN registry werden internationaal 5 lopende studies gevonden (zie het overzicht op bijlage 5). Twee studies, waarvan 1 gerandomiseerde studie die in oktober 2016 start vergelijken thermale ablatie van resectabele colorectale levermetastasen met chirurgie. Aangezien er slechts 1 studie is die thermale ablatie (nl. MWA) met resectie vergeleken heeft bij resectabele levermetastasen³⁹, kunnen de resultaten van deze 2 studies aanvullende informatie geven over de effectiviteit van thermale ablatie vergeleken met resectie.

Drie lopende studies onderzoeken thermale ablatie bij niet-resectabele levermetastasen. Slechts 1 (gerandomiseerde) studie vergelijkt thermale ablatie met standaardtherapie, namelijk laatstelijns systemische chemotherapie met of zonder thermale ablatie. De andere 2 studies betreffen een gerandomiseerde studie waarin thermale ablatie met stereotactische radiotherapie wordt vergeleken en een observationele studie waarin thermale ablatie na radioembolisatie wordt toegepast.

3.6**Vaststellen van eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'**

Uiteindelijk bepalen wij als laatste stap welke conclusie wij over de effectiviteit kunnen trekken op basis van de beoordeelde literatuur.

3.6.1*Rationale en voordelen thermale ablatie*

Thermale ablatie heeft als behandeldoel in opzet curatie en is ontwikkeld als minder invasief alternatief voor chirurgie en als complementaire tool bij resectie². Een (percutane) interventie met thermale ablatie is een relatief kleinere ingreep met een kortere ziekenhuisopname en minder complicaties dan chirurgie¹⁰. Er treden echter meer lokaal recidieven op dan bij resectie¹¹⁻¹³ (zie ook ME-TA rapport bijlage 2 onder belangrijke uitkomstmaten RFA in paragraaf 3.3.5 p24). De grootte (>3 cm), lokalisatie van de metastasen en ervaring van de behandelend arts zijn belangrijke prognostische factoren voor het optreden van een lokaal recidief¹¹⁻¹³. Randrecidieven kunnen opnieuw met ablatie behandeld worden om locale controle te bereiken^{15,16}. Ook ten opzichte van langdurige behandeling met palliatieve chemokuren is thermale ablatie minder belastend en ingrijpend.

3.6.2*Effectiviteit van RFA op cruciale uitkomsten; grootte effect, kwaliteit bewijs en vertrouwen in effectschattingen**Resectabele levermetastasen*

Er is geen effectschatting voor de effectiviteit en de veiligheid van RFA vergeleken met resectie bij resectabele levermetastasen. Er is ook geen effectschatting gevonden van de kwaliteit van leven na RFA vs. resectie.

Niet-resectabele levermetastasen

De totale overleving na een combinatie van RFA–al dan niet met chirurgie–met

chemotherapie bij patiënten met in opzet niet-resectabele colorectale levermetastasen is vergelijkbaar met chemotherapie alleen (30-maanden overleving: 61,7% vs. 57,6%). Het betreft lage kwaliteit van bewijs, waardoor het vertrouwen in deze effectschatting beperkt is.

Door de combinatiebehandeling treden niet meer complicaties op dan door chemotherapie alleen. De kwaliteit van leven daalde tijdelijk ten gevolge van de combinatiebehandeling en was vervolgens vergelijkbaar met chemotherapie. Het bewijs voor beide uitkomstmaten is van zeer lage kwaliteit. Hierbij bestaat er zeer weinig vertrouwen in de effectschattingen.

3.6.3 *Effectiviteit MWA grootte effect, kwaliteit van bewijs en vertrouwen in effectschattingen*

Resectabele levermetastasen

Na behandeling met MWA alleen zijn de totale overleving (gemiddelde overleving 27 vs. 25 maanden) en het optreden van complicaties vergelijkbaar met die na behandeling met chirurgie alleen bij patiënten met resectabele colorectale levermetastasen. Het gaat om zeer lage kwaliteit bewijs en er is daardoor zeer weinig vertrouwen in de effectschatting.

Niet-resectabele levermetastasen

De totale overleving na een in opzet radicale behandeling met MWA is beter dan na palliatieve chemotherapie bij patiënten met niet-resectabele levermetastasen (gecorrigeerde hazard ratio 0,56; 95%BI 0,33 tot 0,96). Er is zeer weinig vertrouwen in deze effectschatting, omdat het om zeer lage kwaliteit bewijs gaat.

Kwaliteit van leven

Over kwaliteit van leven na MWA met of zonder chirurgie vs. chirurgie (resectabele levermetastasen) of chemotherapie (niet-resectabele levermetastasen) zijn geen effectschattingen gevonden.

3.6.4 *Bespreking van andere relevante aspecten*

3.6.4.1 *Indirect bewijs: overleving RFA vs palliatieve chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen*

Uitgaande van langetermijnresultaten in de literatuur lijkt RFA tot een aanzienlijk betere totale overleving te leiden dan behandeling met chemotherapie. In de studies geïnccludeerd in het ME-TA rapport varieerde de 5-jaars overleving na RFA met of zonder chirurgie van in opzet niet-resectabele levermetastasen tussen 17-48% (zie Bijlage 2 Appendix 5 Tabel 26 vanaf p. 128). In de literatuur is de 5-jaars overleving na de huidige eerstelijns chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen slechter en bedraagt $\approx 0-10\%$ ³⁻⁹. Deze conclusie wordt ondersteund door de vergelijkende observationele studie over MWA vs. chemotherapie⁴¹.

Het gaat hier echter om indirecte evidence, die met de nodige voorzichtigheid beoordeeld dient te worden, omdat de patiëntgroepen, die behandeld worden met thermale ablatie of systemische chemotherapie, niet volledig vergelijkbaar zijn. Patiënten die met chemotherapie behandeld worden, hebben waarschijnlijk een slechtere prognose met meer comorbiditeit en uitgebreidere ziekte (mogelijk ook extrahepatische metastasen). Er worden andere behandeldoelen nagestreefd. Thermale ablatie wordt toegepast om een in opzet curatieve ingreep te kunnen verrichten met verwijdering van alle levermetastasen. De behandeling met systemische chemotherapie is daarentegen in opzet palliatief, omdat hierbij geen kans op curatie is.

3.6.4.2 *Indirect bewijs: overleving na RFA bij niet-resectabele levermetastasen vs. resectie*

bij resectabele levermetastasen

De totale overleving na RFA van niet-resectabele metastasen is slechter dan na in chirurgische resectie van resectabele metastasen (gepoolde gecorrigeerde hazard ratio 1,92; 95%BI 1,44 tot 2,56), maar bij solitaire levermetastasen met een diameter \leq 3 cm lijkt de totale overleving vergelijkbaar^{19,22,24,38}.

De totale overleving na RFA met chirurgische resectie van niet-resectabele afwijkingen is vergelijkbaar met die na chirurgie van resectabele metastasen (gepoolde gecorrigeerde hazard ratio: 1,29; 95%BI 0,71 tot 2,32). Ook na een combinatie van MWA met resectie worden vergelijkbare uitkomsten gevonden (3-jaars overleving: 50,9% vs. 48,8%)⁴⁰.

Het betreft hier zeer lage kwaliteit bewijs, waardoor er zeer weinig vertrouwen is in de effectschattingen. De patiëntgroepen zijn niet vergelijkbaar, omdat de patiënten die behandeld worden met thermale ablatie met of zonder chirurgie een slechtere prognose hebben.

3.6.4.3 *Passend onderzoek*

De deskundigen vanuit de wetenschappelijke verenigingen zijn van mening dat gerandomiseerd onderzoek nodig is om aan te tonen dat thermale ablatie resectie kan vervangen bij (kleine) resectabele levermetastasen. Internationaal start eind 2016 een gerandomiseerde studie (LAVA trial) starten en verder loopt een vergelijkende observationele studie. Vanuit het VUMC is men bezig om gerandomiseerd onderzoek voor deze indicatie op te zetten.

Voor niet-resectabele levermetastasen vinden zij een gerandomiseerde studie echter niet meer nodig, omdat er nationaal en internationaal consensus is dat een in opzet radicale ingreep met thermale ablatie met of zonder chirurgie een betere behandeling is dan palliatieve chemotherapie. Volgens de deskundigen is er geen equipoise meer en is het niet ethisch om bij deze indicatie nog patiënten te randomiseren. Bovendien zal het niet lukken om patiënten te includeren vanwege voorkeur van de patiënten. Dit blijkt ook uit het voortijdige stoppen van de CLOCC studie vanwege trage inclusie van patiënten¹⁷.

3.6.4.4 *Richtlijnen*

De aanbevelingen in de Nederlandse richtlijn komen overeen met aanbevelingen in het merendeel van de internationale richtlijnen. De aanbevelingen zijn vooral gebaseerd op (zeer) lage kwaliteit bewijs en consensus over de plaats van thermale ablatie, namelijk om een in opzet radicale ingreep bij niet-resectabele levermetastasen te kunnen verrichten.

3.6.4.5 *Verschillende thermale ablatie technieken*

In het ME-TA rapport zijn de effectiviteit van RFA en MWA afzonderlijk beoordeeld ten opzichte van de standaardbehandeling. RFA wordt al langer toegepast, waardoor er meer vergelijkende studies over RFA dan over MWA beschikbaar zijn. MWA wordt gezien als een technische variant van RFA, omdat bij beiden na plaatsing van een CT- of echogeleide naald met lokale toediening van hitte tumorweefsel wordt vernietigd. Alleen de hitte wordt op een andere wijze gegenereerd. De behandelaar kan in samenspraak met de patiënt kiezen voor de beste variant. Voor het opstellen van de definitieve conclusies is daarom besloten om alleen algemene conclusies over thermale ablatie op te stellen.

3.6.5 *Conclusie*

Wij concluderen dat thermale ablatie niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij *resectabele colorectale levermetastasen* en bij deze indicatie daarom niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De overwegingen die hieraan ten grondslag liggen:

- Er is geen effectschatting gevonden voor de effectiviteit van RFA ten opzichte van resectie bij resectabele levermetastasen.
- De overleving na MWA bij resectabele levermetastasen is vergelijkbaar met die na chirurgie bij resectabele levermetastasen. Het bewijs is echter van zeer lage kwaliteit is, waardoor er zeer weinig vertrouwen is in de effectschatting.
- Goed opgezette gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van thermale ablatie zijn nodig voor vertrouwen in de effectschattingen en worden momenteel door de professionals opgezet.
- Thermale ablatie wordt niet als alternatief voor chirurgie aanbevolen in de nationale en internationale richtlijnen.

We concluderen dat thermale ablatie beschouwd kan worden als effectieve behandeling van *niet-resectabele colorectale levermetastasen* indien een in opzet radicale ingreep mogelijk is, waarbij:

- 1) thermale ablatie wordt toegepast bij comorbiditeit, een moeilijke technische ligging van de levermetastase of bij status na meerdere buikoperaties.
- 2) thermale ablatie met resectie wordt gecombineerd, om een in opzet curatieve behandeling mogelijk te maken.

Alleen voor de genoemde indicatie voldoet thermale ablatie aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De overwegingen bij het formuleren van deze conclusie zijn:

- Thermale ablatie werd in de geselecteerde studies met of zonder resectie toegepast bij niet-resectabele levermetastasen om een in opzet curatieve ingreep te verrichten met volledige verwijdering van de levermetastasen.
- Uit indirect bewijs blijkt, dat de 5-jaars overleving na RFA aanzienlijk beter is dan na behandeling met palliatieve chemokuren, namelijk 17-48% vs. 0-10%.
- De totale overleving na MWA bij niet-resectabele levermetastasen lijkt ook beter vergeleken met die na chemotherapie (5 jaarsoverleving 41% vs. 4%). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit.
- Uit indirect bewijs volgt dat RFA bij kleine solitaire niet-resectabele levermetastasen of RFA met resectie een vergelijkbare totale overleving lijkt te hebben met resectie bij resectabele levermetastasen. Dit geldt ook voor MWA met resectie. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit.
- Er is nationaal en internationaal consensus, en geen twijfel dat behandeling met thermale ablatie voor bovengenoemde indicaties de voorkeur heeft vanwege kans op curatie in tegenstelling tot palliatieve chemotherapie. Een RCT is dan ook niet meer nodig.
- Thermale ablatie is een minder belastend alternatief voor langdurige behandeling met chemotherapie bij niet-resectabele levermetastasen. Thermale ablatie is immers een weinig invasieve techniek die met minder complicaties gepaard gaat dan resectie.

Vanwege de lage tot zeer lage kwaliteit van het bewijs op cruciale uitkomstmaten is het gewenst dat – teneinde effectieve behandeling in de praktijk te bewerkstelligen en gepast gebruik van zorg te bevorderen - de betrokken wetenschappelijke verenigingen (NVVH, NVVR, NVMO, MDL) en Nederlandse Federatie van kankerpatiëntenorganisaties (NFK) een waarborgendocument opstellen met een indicatieprotocol, klinische dataregistratie en een lijst van expertisecentra met bijbehorende kwaliteitseisen. Partijen hebben hiervoor zorggedragen. Het betreffende waarborgendocument, dat door de besturen van de genoemde partijen is geaccordeerd, hebben wij als bijlage 6 bij dit standpunt gevoegd.

4 Beoordelingsproces en standpunt

4.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met thermale ablatie bij colorectale levermetastasen hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd:

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR)
- Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Lever artsen (MDL)
- Nederlandse Federatie van Kankerpatientenorganisaties (NFK)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

4.1.1 *Reacties conceptstandpunt*

We hebben een reactie op ons conceptstandpunt ontvangen van de volgende partijen:

- NVVR
- MDL
- NVVH
- NFK

De NIV en ZN hebben laten weten niet te zullen reageren op het consultatieverzoek. Er is geen reactie van de NVMO ontvangen.

De volledige reacties van partijen treft u aan in Bijlage 7.

Hieronder volgen de samengevatte reacties van de partijen en de reactie van het Zorginstituut.

Reactie van NVVR:

De NVVR en de sectie Interventieradiologie/Nederlandse Vereniging voor Interventieradiologie (NVIR) onderschrijven in grote lijnen de conclusies van het conceptrapport Thermale ablatie bij colorectale levermetastasen.

De NVVR adviseert tekstuele aanpassingen in de eindconclusies over thermale ablatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen. Verder doet men de aanbeveling om in het rapport bij de onderbouwing van de eindconclusie op te nemen, dat naast dat een aanvullende RCT bij niet-resectabele levermetastasen niet meer nodig lijkt, dit op dit moment als ethisch onaanvaardbaar wordt beschouwd.

Reactie van Zorginstituut:

We hebben de tekstuele wijzigingen verwerkt in de eindconclusie over thermale ablatie bij niet-resectabele levermetastasen. In plaats van "een in opzet curatieve behandeling" hebben we gekozen voor "een in opzet radicale behandeling".

De onderbouwing van de eindconclusie is niet verder aangepast/uitgebreid, omdat in de eindbeoordeling (hoofdstuk 3.6) bij "Passend onderzoek"(paragraaf 3.6.4.3) reeds staat vermeld dat een RCT bij niet-resectabele levermetastasen door de deskundigen als niet ethisch wordt beschouwd.

Reactie van MDL:

Men is het eens met de conclusie in het conceptrapport dat thermale ablatie onderdeel zou moeten zijn van de behandelmogelijkheden bij colorectale levermetastasen.

Reactie van NVVH:

Het bestuur van de Werkgroep Leverchirurgie kan zich in de conclusies van het conceptrapport vinden. De aanname in de budgetimpactanalyse dat RFA 75% percutaan door de radioloog zal geschieden is te hoog en eerder rond de 40-45%. Men pleit voor een toevoeging dat RFA alleen in een centrum mag plaatsvinden waar ook leverchirurgie wordt verricht (conform SONCOS normering) waarbij patiënten voorafgaande aan behandeling multidisciplinair worden besproken in aanwezigheid van een leverchirurg. Verder dient registratie plaats te vinden van elke RFA procedure, in de nog uit te breiden Dutch Hepatobiliary Audit (DHBA).

Reactie van Zorginstituut:

- In de budgetimpact analyse zijn onze aannames, dat 75% van de RFA alleen percutaan door de radioloog wordt verricht en 25% open door de chirurg. RFA met resectie wordt alleen door de chirurg gedaan. Indien we uitgaan van het totale aantal RFA met of zonder resectie wordt 38% percutaan door de radioloog verricht en 62% door de chirurg. We zijn tot deze aannames gekomen op basis van de gevonden aantallen RFA van de lever zorgactiviteiten, uitgevoerd door de chirurg en radioloog bij colorectaal carcinoom uit de 'gesloten' DIS-databank, observationele studies uit het UMCG en VUMC en data uit 2013 en 2014 van het VUMC. Aangezien de percentages in uw reactie ongeveer overeenkomen met de percentages van het totale aantal RFA in ons rapport hebben we deze niet gewijzigd.
- We vinden het (ook) van belang dat RFA alleen wordt verricht bij de juiste indicatie, in expertisecentra die aan kwaliteitseisen voldoen en dat er dataregistratie en evaluatie plaats vindt. We hebben daarom aan de betrokken wetenschappelijke verenigingen gevraagd om een waarborgendocument op te stellen met een indicatieprotocol, lijst van expertisecentra en kwaliteitseisen en een plan voor dataregistratie.

Reactie van NFK:

De patiëntenorganisaties Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal (SPKS), Stichting Beeldgestuurde Behandelingen van Kanker (SBBvK) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) geven gezamenlijk een inhoudelijke reactie. Men is het eens met onze conclusies en doet nog een aantal suggesties voor aanpassingen:

- tekstuele aanpassingen van de eindconclusie over thermale ablatie bij niet-resectabele colorectale levermetastasen die overeenkomen met de adviezen van de NVVR.
- de ervaren kwaliteit van leven na thermale ablatie vs. chemotherapie die men van de ervaringsdeskundigen terug hoort is groter dan zoals beschreven in het concept-rapport.
- recente herziening van de ESMO richtlijn over de behandeling van metastasen van colorectaal carcinoom⁶⁹, waarin RFA/MWA in het stroomdiagram is opgenomen als mogelijke behandeling.
- kostenbesparingen doordat minder operaties worden verricht of systemische chemotherapie wordt gegeven of maatschappelijke 'winst' door snelle hervatting van werkzaamheden door patiënten zijn niet meegenomen in de financiële paragraaf.
- mogelijkheid van voorwaardelijke toelating en duur te verlengen van 4 naar 7 jaar?

Reactie van Zorginstituut:

- De aanbevelingen voor tekstuele wijziging van de eindconclusie over thermale ablatie bij colorectale levermetastasen zijn in het rapport verwerkt.
- Helaas zijn er nauwelijks data beschikbaar over de kwaliteit van leven van thermale ablatie ten opzichte van systemische chemotherapie. In het conceptrapport hadden we reeds bij "Te beoordelen interventie thermale ablatie" (hoofdstuk 3.1.3), onder "Thermale ablatie vs chemotherapie" opgenomen dat thermale ablatie minder ingrijpend en belastend is en dat dit is aangegeven door deskundigen en patiëntvertegenwoordigers.
- In de update van de ESMO richtlijn van juli 2016 over de behandeling van colorectale metastasen worden min of meer dezelfde aanbevelingen gedaan als in de versie van 2014, namelijk dat ablatie met of zonder chirurgie kan worden toegepast om niet-resectabele levermetastasen radicaal te verwijderen. Er werden derhalve geen tekstuele aanpassingen gedaan.
- We hebben in de financiële paragraaf alleen de kosten van een eerste behandeling met thermale ablatie van niet-resectabele colorectale levermetastasen berekend. Meerkosten en substitutie zijn niet meegenomen vanwege de vele onzekere aannames die hiermee gepaard gaan. Er zullen meerkosten zijn door inductie - of neo-adjuvante chemotherapie, behandeling van complicaties ten gevolge van RFA met of zonder resectie en herhaalde ingrepen met RFA en/of resectie of behandeling met chemotherapie bij recidief van levermetastasen. Er zal bij de eerste behandeling en herhaalde ingrepen substitutie optreden van chemotherapie. Aangezien bij resectabele levermetastasen RFA niet als alternatief voor resectie wordt aanbevolen verwachten we geen substitutie van operaties. Maatschappelijke winst is moeilijk in maat en getal uit te drukken en wordt normaliter niet in de financiële paragraaf vermeld.
- Helaas komt de behandeling met thermale ablatie van resectabele levermetastasen niet in aanmerking voor voorwaardelijke toelating. In 2014 is de regelgeving gewijzigd en is de maximale duur van voorwaardelijke toelating verlengd van 4 naar 7 jaar. De periode van maximaal 4 jaar is echter nog steeds het uitgangspunt; slechts in bijzondere situaties zal de minister van VWS besluiten een langere termijn aan te houden. Het gaat dan om interventies waarvoor 4 jaar per definitie te weinig is wegens een (kleine) omvang van de patiëntengroep, de snelheid waarmee de interventie zijn werk doet en/of de snelheid waarmee een ziekte zich ontwikkelt. Deze criteria zijn opgesteld voor weesindicaties. Behandeling met thermale ablatie bij resectabele colorectale levermetastasen voldoet niet aan de criteria die gehanteerd worden om een langere termijn dan 4 jaar aan te houden voor voorwaardelijke toelating. Bovendien blijkt na overleg met de professionals, dat voor de op te zetten gerandomiseerde studie ook een periode van 6,5 jaar niet toereikend zal zijn om voldoende patiënten met voldoende lange follow-up te includeren en de resultaten van totale overleving te analyseren.

4.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 3 - dat thermale ablatie bij *resectabele colorectale levermetastasen* niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat deze behandeling bij de betreffende indicatie *niet* behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Het Zorginstituut concludeert dat thermale ablatie alleen bij *niet-resectabele colorectale levermetastasen* voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' indien een in opzet radicale ingreep mogelijk is, waarbij:

- 1) thermale ablatie wordt toegepast bij comorbiditeit, een moeilijke technische ligging van de levermetastase of bij status na meerdere buikoperaties.
- 2) thermale ablatie met resectie wordt gecombineerd, om een in opzet curatieve behandeling mogelijk te maken.

Deze behandeling behoort alleen bij de betreffende indicatie tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Van belang is dat de wetenschappelijke verenigingen (NVVH, NVVR, NVMO, MDL) en de patiëntenvertegenwoordigers (NFK) gezamenlijk een waarborgendocument hebben opgesteld, waarin de indicatievoorwaarden, de dataregistratie en de kwaliteitseisen voor expertisecentra die deze behandeling bij de juiste patiënten mogen uitvoeren, zijn beschreven.

5 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

5.1 Bevoegdheid minister

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het basispakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.⁴

5.2 Komt de behandeling voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?

Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – hebben wij beoordeeld of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.⁵

Onze conclusie is dat thermale ablatie bij *resectabele* colorectale levermetastasen niet een mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. De redenen hiervoor zijn als volgt.

RFA heeft een potentiële meerwaarde ten opzichte van resectie voor de behandeling van kleine metastasen (≤ 3 cm), omdat het een minder invasieve techniek is met minder bijwerkingen. Er zijn echter geen gerandomiseerde of vergelijkende observationele studies beschikbaar, die resectie met RFA vergelijken bij resectabele colorectale levermetastasen. De professionals willen een landelijke gerandomiseerde studie opzetten om de effectiviteit van RFA vs. resectie bij resectabele colorectale levermetastasen te onderzoeken, waarbij de eindpunten totale overleving, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit zullen zijn.

We verwachten echter dat het niet haalbaar is om binnen de periode van voorwaardelijke toelating een onderzoek van voldoende omvang en follow-up op te zetten en de resultaten op totale overleving te kunnen beoordelen. Voor verdere toelichting verwijzen wij naar de laatste alinea van paragraaf 4.1.1.

⁴ De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut www.zorginstituutnederland.nl

⁵ Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

6 Consequenties voor de praktijk

6.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcode

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. De daarvoor benodigde codes zijn:

Chirurgie:

Zorgactiviteit: 35240 – Radiofrequentie ablatie (RF-ablatie) aandoening lever: oranje aanspraakcode.

Diagnose: 367 – maligne neoplasma lever (incl. metastasen).

Zorgactiviteit: 39690 – Tumorablatie: geen aanspraakcode.

Diagnose: 367 – maligne neoplasma lever (incl. metastasen).

Interventieradiologie:

Zorgactiviteit: 80058 – RF-ablatie aandoening: oranje aanspraakcode.

Diagnose: 331 – lever.

De zorgactiviteiten 35240 en 80058 hebben een oranje aanspraakcode (2601). Deze moet worden gehandhaafd. Een oranje kleuring betekent namelijk dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. De zorgactiviteit 39690 heeft geen aanspraakcode. Aan de NZa wordt gevraagd om deze zorgactiviteit ook oranje te kleuren (aanspraakcode 2601).

Voor de interventieradiologie is er geen zorgactiviteit die MWA dekt. Aangezien bestaande zorgactiviteiten niet herbenoemd worden, zou de zorgactiviteit 80058 vervangen moeten worden door een zorgactiviteit voor thermale ablatie of tumorablatie met oranje kleuring. Indien de prijzen van RFA en MWA niet overeenkomen, moet er een aparte zorgactiviteit voor MWA komen met oranje kleuring. De NZa is hierop geattendeerd en het signaal is doorgegeven aan de experts vanuit de NVVR.

6.2 Zorgverzekeraars

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering (modelovereenkomst/polis) die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle polissen is de voorwaarde opgenomen dat zorg – wil deze onder dekking van de polis vallen – in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in de polis. Aanpassing van de polis is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in dit rapport vervatte standpunt over thermale ablatie bij colorectale levermetastasen.

Zorgverzekeraars kunnen het door partijen opgestelde waarborgendocument, waarin een indicatieprotocol, uitgangspunten voor klinische dataregistratie en een lijst van expertisecentra met bijbehorende kwaliteitseisen zijn opgenomen, benutten voor het maken van zorginkoopafspraken over thermale ablatie bij colorectale levermetastasen.

6.3 Zorgaanbieders en patiëntenorganisaties

Zorgaanbieders zullen bij de zorgverlening acht slaan op de onderwerpen die in het genoemde waarborgendocument zijn opgenomen. Ook voor patiënten bevat het waarborgendocument relevante informatie.

6.4 Financiële paragraaf

In deze paragraaf wordt beschreven welk financieel effect een positief standpunt zal hebben op het Budgettair Kader Zorg. De extra kosten die gepaard gaan met het uitbreiden van het basispakket met thermale ablatie voor de in het standpunt genoemde indicaties wordt uitsluitend bepaald vanuit het perspectief van het Budgettair Kader Zorg (BKZ). De gehanteerde tijdshorizon is 3 jaar.

Het gaat om thermale ablatie voor de volgende 2 indicaties:

- 1) Bij in opzet niet-resectabele levermetastasen door comorbiditeit, een moeilijke ligging van een metastase en status na buikoperatie;
- 2) In combinatie met resectie om radicale resectie te kunnen uitvoeren

6.4.1 Aantallen patiënten

De incidentie van colorectaal carcinoom is circa 15.500 mensen per jaar in Nederland (www.cijfersoverkanker.nl: 2015: 15.549). Ongeveer 50% van de patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelt gemetastaseerde ziekte (7750 patiënten)⁷⁰. Hiervan heeft 45% (3488 patiënten) metastasen, die voornamelijk beperkt zijn tot de lever⁷¹ ('liver only' (30%)^{72,73} of 'liver dominant' (15%)). Van dat aantal komt 20% direct in aanmerking voor resectie en 10% (15% van 80%) na inductie chemotherapie ^{2,73,74} (1046 patiënten).

In de literatuur is niet gevonden welk percentage met tot de lever beperkte metastasen behandeld kan worden met RFA. Voor de aannames baseren we ons op Nederlandse observationele studies en data, ervan uitgaande dat de toepassing van RFA met of zonder resectie aansluit bij de aanbevelingen in de landelijke richtlijn. De studie van Hof et al. (UMCG) laat zien dat van alle patiënten die een eerste interventie krijgen voor de behandeling van colorectale levermetastasen tussen 2000 en 2012 61% resectie ondergaat, 17% percutane RFA, 6% open RFA en 16% (open) RFA met resectie¹⁶.

In de studie van Nielsen et al. (VUMC) werden vergelijkbare percentages gevonden: tussen 2000 en 2010 kreeg van alle behandelde patiënten 67% een resectie, 14% RFA, 3% RFA na eerdere chirurgie en 16% RFA met chirurgie⁷⁵.

Uit data van het VUMC uit 2013 en 2014 blijkt dat bij levertumoren (waarvan 80% colorectale metastasen) RFA 42% percutaan en 58% open werd verricht. Van de open ablaties vond 75% in combinatie met resectie plaats.

Volgens de werkgroep leverchirurgie van de NVVH zal RFA in 40-45% van de gevallen percutaan plaatsvinden en 60-55% open.

Onze aanname is dat van alle patiënten met tot de lever beperkte colorectale metastasen in totaal 30% in aanmerking komt voor resectie en 5-10% voor RFA alleen (175-349 patiënten), waarvan 75% (131-262 patiënten) percutaan en 25% open (44-87 patiënten) en 5-10% voor open RFA met resectie (175-349 patiënten). Deze aantallen worden samengevat in Tabel 1.

Tabel 1. Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor eerste interventie met RFA en/of resectie

Eerste interventie	Percentage ⁶	Aantal patiënten
Resectie	20	698
Resectie na inductie chemotherapie	10	349
RFA als monotherapie:	5-10	174-349
-percutaan	-3.75-7.5	131-262
-open	-1.25-2.5	44-87
RFA (open) met chirurgie	5-10	174-349
RFA (open/percutaan) met of zonder chirurgie	10-20	349-698

6.4.2

Kosten

Om de kosten van RFA van de lever te bepalen, gaan we uit van de gemiddelde gedeclareerde tarieven van de relevante DBC-zorgproducten. RFA kan door zowel chirurgen als radiologen worden uitgevoerd. Vanwege de afwezigheid van een zorgactiviteitencode voor MWA, is de aanname dat de kosten van deze technische variant gelijk zijn aan of niet veel zullen afwijken van RFA.

Voor de berekening gaan we alleen uit van de kosten van de eerste interventie met RFA met of zonder resectie. Meerkosten door inductie of neo-adjuvante chemotherapie voorafgaand aan RFA (met of zonder resectie), behandeling van complicaties ten gevolge van RFA (met of zonder resectie) en re-interventies met RFA en/of resectie bij recidief metastasen in de lever nemen we niet mee. We houden geen rekening met kostenbesparingen door substitutie van chemotherapie.

Chirurgie

Voor het specialisme chirurgie zijn de volgende diagnose- en zorgactiviteitencodes aanwezig voor de registratie van RFA bij maligniteiten van de lever:

- Zorgactiviteitencode: 35240- 'Radiofrequente ablatie (RF-ablatie) aandoening lever'⁷
- Diagnosecode: 367- 'Maligne neoplasma lever (incl. metastasen)⁸
 - Registratie van beide leidt af, indien deze interventie gepaard gaat met maximaal 28 verpleegdagen, naar de zorgproductcode: 029199215- 'Operatie aan de galblaas/ alveesklier/lever met maximaal 28 verpleegdagen bij goedaardig of kwaadaardig gezwel buikorganen'. In 2014 bedroeg het gemiddelde gedeclareerde tarief van dit zorgproduct € 12.990. Wanneer sprake is van meer dan 28 verpleegdagen wordt de zorgproductcode '029199214- 'Operatie aan de galblaas/alveesklier/lever met meer dan 28 verpleegdagen bij goedaardig of kwaadaardig gezwel buikorganen' afgeleid met een gemiddeld gedeclareerd tarief van € 35.280 in 2014.

In 2014 is het DBC-zorgproduct met maximaal 28 dagen bij de diagnose 'maligne neoplasma lever (inclusief metastasen)' voor 1.027 patiënten gedeclareerd en het zorgproduct met meer dan 28 verpleegdagen is voor dezelfde genoemde diagnose slechts voor 46 patiënten gedeclareerd⁹.

⁶ Percentage van aantal patiënten met tot de lever beperkte metastasen (3488) in totale populatie met colorectaal carcinoom

⁷ Zorgactiviteitentabel, NZa (2014)

⁸ Typeringslijsten chirurgie, NZa (2014)

⁹ Open DIS databank, NZa (2016)

Daarnaast zijn er ook zorgactiviteiten voor leverresecties beschikbaar:

- 35221- 'Kwabresectie lever, open procedure'⁷

- 35222- 'Laparoscopische kwabresectie lever'⁷

Registratie van beide zorgactiviteiten leidt af naar dezelfde DBC-zorgproducten als RFA en gaat dus gepaard met hetzelfde tarief. Dit geldt ook voor de registratie van de combinatie van RFA en resectie. Indien RFA en resectie in één dezelfde setting of binnen 42 dagen plaatsvinden, wordt 1 DBC-zorgproduct gedeclareerd (029199214 of 029199215) met het bijbehorende tarief. Indien er echter meer dan 42 dagen tussen de beide interventies zitten¹⁰, worden RFA en resectie met 2 aparte (maar wel dezelfde) DBC-zorgproducten gedeclareerd, waardoor de kosten verdubbelen.

Radiologie

Het specialisme radiologie heeft de volgende diagnose- en zorgactiviteitencodes voor registratie ter beschikking:

-Zorgactiviteitencode: 80058- 'RF-ablatie aandoening'⁷

-Diagnosecode: 331- 'lever'¹¹

Registratie van beiden leidt af, indien deze interventie gepaard gaat met hoogstens 28 verpleegdagen, naar de zorgproductcode: 990062019 - 'Wegsnijden of verwijderen van weefsel door een radioloog'. In 2014 bedroeg het gemiddelde gedeclareerde tarief van dit zorgproduct € 2.600.

Er zijn vele verschillende scenario's mogelijk waarin de behandeling van een patiënt met RFA met of zonder resectie kan plaatsvinden, zoals de verdeling over de specialismen radiologie en chirurgie, het aantal verpleegdagen dat een patiënt verblijft, en de tijd tussen de verschillende interventies welke gepaard gaan met uiteenlopende tarieven van RFA en resectie van de lever bij colorectale levermetastasen. We gaan uit van de meest waarschijnlijke scenario's:

- 1) (percutane) RFA alleen bij de radioloog; € 2.600 per patiënt
- 2) (open) RFA alleen bij de chirurg, <29 verpleegdagen; € 12.990 per patiënt
- 3) (open) RFA + resectie bij de chirurg, <29 verpleegdagen en in één setting of binnen 42 dagen; € 12.990 per patiënt

Op basis van de gevonden aantallen RFA van de lever zorgactiviteiten, uitgevoerd door de chirurg en radioloog bij colorectaal carcinoom uit de 'gesloten' DIS-databank, nemen we aan dat in 75% van de gevallen RFA door de radioloog uitgevoerd zal worden en dus in 25% van de gevallen door de chirurg.

De totale kosten van RFA bij colorectale levermetastasen worden geschat op minimaal € 3,2 miljoen en maximaal € 6,3 miljoen (zie Tabel 2).

Tabel 2. Kosten van RFA met of zonder chirurgie bij de drie meest voorkomende scenario's

Scenario	Kosten per patiënt	Aantal patiënten	Totale kosten
1	€ 2.600	$0.75 * ((\text{min}) 0.05 - (\text{max}) 0.10) * 3488 = 131 - 262$	(min) € 340.600 – (max) € 681.200
2	€ 12.990	$0,25 * ((\text{min}) 0.05 - (\text{max}) 0.10) * 3488 = 44 - 87$	(min) € 571.560 – (max) € 1.130.130
3	€ 12.990	$((\text{min}) 0.05 - (\text{max}) 0.10) * 3488 = 174 - 349$	(min) € 226.0260 – (max) € 4.533.510
Totaal			(min) € 3.172.420 - (max) € 6.344.840

¹⁰ DBC registratieregels, NZa (2014)

¹¹ Typeringslijsten radiologie, NZa (2014)

6.4.3 Overige criteria

Er dient nog rekening gehouden te worden met de volgende criteria:

Eigen risico/eigen betalingen

Thermale ablatie bij colorectale levermetastasen zal niet van invloed zijn op het gebruik van het eigen risico. Deze patiëntenpopulatie wordt immers al behandeld met chemotherapie, waarvan de tarieven ver boven het maximaal eigen risico van € 385 (in 2016) per jaar uitkomen. De behandeling met chemotherapie zal daarmee al volledig het eigen risico van de patiënten afdekken.

Uptake- en Instroomeffect

Een interventie zal zodra deze bij een positief standpunt opgenomen wordt in het verzekerde pakket niet volledig gebruikt worden door de potentiële patiëntenpopulatie. Dit noemen we het 'uptake-effect' van een interventie. Tevens zal een interventie die beschikbaar komt niet direct door alle potentiële patiënten gebruikt worden. Om die reden dient rekening gehouden te worden met het instroomeffect van een interventie. We nemen aan dat de instroompercentages het eerste jaar 60%, het tweede jaar 70% en het derde jaar 80% bedragen.

6.4.4 Conclusie

De schatting is dat RFA bij colorectale levermetastasen 3 jaar na opname in het basispakket minimaal 2,5 miljoen en maximaal 5,1 miljoen euro zal kosten vanuit het BKZ. In Tabel 3 wordt samengevat wat de onderverdeling van de kosten en het instroompercentage per jaar is.

Tabel 3. Totale budget impact thermale ablatie bij colorectale levermetastasen - jaar 1 t/m jaar 3 na opname basispakket

	Instroom- percentage (cumulatief)	Aantal patiënten	Totale kosten interventie (€)
Jaar 1	60%	349 - 698	(min) € 1.903.452 – (max) € 3.806.904
Jaar 2	70%	349 - 698	(min) € 2.220.694 – (max) € 4.441.388
Jaar 3	80%	349 - 698	(min) € 2.537.936 – (max) € 5.075.872

6.5 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut acht het van belang om het effect en de uitwerking van zijn standpunten in de praktijk te volgen. Hierdoor kan bijvoorbeeld na worden gegaan of er sprake is van gepast gebruik van zorg. Vanaf halverwege 2021 zal het Zorginstituut daarom evalueren wat de consequenties zijn van het standpunt 'thermale ablatie bij colorectale levermetastasen'.

De wetenschappelijke verenigingen (NVVH, NVVR, NVMO, MDL) en de patiëntenvertegenwoordigers (NFK) hebben gezamenlijk een waarborgendocument opgesteld, waarin de indicatievoorwaarden, de dataregistratie en de kwaliteitseisen voor expertisecentra die deze behandeling bij de juiste patiënten mogen uitvoeren, worden beschreven. De dataregistratie van patiënten die behandeld worden middels thermale ablatie van levertumoren zal worden ondergebracht bij de Dutch Hepato Biliary Audit (DHBA) van het Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA). Aan de hand van de geregistreerde data zullen gepast gebruik van thermale ablatie in Nederland, de effectiviteit en de complicaties geanalyseerd worden. De rapportages zullen jaarlijks, vanaf de start van de registratie in 2018, teruggekoppeld worden aan het Zorginstituut. Aangezien pas vanaf 2020 deze rapportages volledige

informatie zullen bevatten, zal het Zorginstituut halverwege 2021 kunnen evalueren. Ook gezien de eigen declaratiedata, op basis waarvan tevens de aantallen patiënten, maar ook de kosten gevolgd zullen worden, zo'n twee jaar achterlopen voor een volledige vulling, is eerder dan het jaar 2021 evalueren niet voor de hand liggend. De onderstaande vragen zal het Zorginstituut trachten te beantwoorden in 2021:

- Hoeveel patiënten met colorectale levermetastasen worden behandeld met thermale ablatie en welke kosten gaan daarmee gepaard?
- Welke expertisecentra voeren thermale ablatie bij patiënten met colorectale levermetastasen uit?
- Welke uitkomsten worden gerapporteerd vanuit de DHBA?

Indien uit deze evaluatie signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige ramingen of er ongunstige uitkomsten op het gebied van effectiviteit of veiligheid worden gerapporteerd, kan dit aanleiding geven voor het Zorginstituut om met de partijen in gesprek te gaan of om opnieuw thermale ablatie bij colorectale levermetastasen te beoordelen.

6.6 Ingangsdatum standpunt

Voor het bepalen van de ingangsdatum van dit standpunt is van belang op welk moment de gegevens die doorslaggevend zijn voor de conclusie dat de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', door publicatie openbaar zijn geworden.

De bij de beoordeling betrokken studies én het bij de beoordeling betrokken waarborgendocument leiden tezamen tot het positieve standpunt. Het waarborgendocument is van latere datum dan de publicatie van de in de beoordeling betrokken studies. De datum waarop het waarborgendocument openbaar is/wordt gemaakt moet dan ook als ingangsdatum van het standpunt worden aangehouden. Dat is de datum waarop dit standpunt op de website van het Zorginstituut openbaar wordt, te weten 26 september 2017. De ingangsdatum van dit standpunt is dus 26 september 2017.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Referenties

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn Colorectale Levermetastasen. 2006. Geraadpleegd in February 2014
2. Integraal kanker centrum Nederland. Richtlijn Colorectaal Carcinoom. 2014. Geraadpleegd in March 2016
3. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
4. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105:58-64.
5. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.
6. Mol L, Koopman M, van Gils CW, et al. Comparison of treatment outcome in metastatic colorectal cancer patients included in a clinical trial versus daily practice in The Netherlands. *Acta Oncol* 2013;52:950-5.
7. Simkens LH, van TH, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385:1843-52.
8. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306-15.
9. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18:1004-12.
10. Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e45493.
11. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317.
12. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508.
13. Mulier S, Ruers T, Jamart J, et al. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. *Dig Surg* 2008;25:445-60.
14. Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242:158-71.
15. Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol* 2011;84:556-65.
16. Hof J, Wertenbroek MW, Peeters PM, et al. Outcomes after resection and/or radiofrequency ablation for recurrence after treatment of colorectal liver

- metastases. *Br J Surg* 2016;103:1055-62.
17. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23:2619-26.
 18. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg* 2013;37:1333-9.
 19. Aliyev S, Agcaoglu O, Aksoy E, et al. Efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for the treatment of patients with small solitary colorectal liver metastasis. *Surgery* 2013;154:556-62.
 20. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-6.
 21. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, et al. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1967-72.
 22. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-36.
 23. Jasarovic D, Stojanovic D, Mitrovic N, et al. Resection or radiofrequency ablation of colorectal liver metastasis. *Vojnosanit Pregl* 2014;71:542-6.
 24. Lee H, Heo JS, Cho YB, et al. Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3300-7.
 25. Lee KH, Kim HO, Yoo CH, et al. Comparison of radiofrequency ablation and resection for hepatic metastasis from colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:218-23.
 26. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:945-9.
 27. McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *HPB Surg* 2009;2009:346863.
 28. Nishiwada S, Ko S, Mukogawa T, et al. Comparison between percutaneous radiofrequency ablation and surgical hepatectomy focusing on local disease control rate for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2014;61:436-41.
 29. Otto G, Duber C, Hoppe-Lotichius M, et al. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg* 2010;251:796-803.
 30. Park IJ, Kim HC, Yu CS, et al. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol* 2008;15:227-32.
 31. Boame N, Gresham G, Jonker D, et al. Use of chemotherapy and radiofrequency ablation to treat colorectal cancer metastases: a retrospective review of The Ottawa Hospital Cancer Centre over 7 years. *Curr Oncol* 2014;21:e557-e563.
 32. Eltawil KM, Eltawil KM, Boame N, et al. Patterns of recurrence following selective intraoperative radiofrequency ablation as an adjunct to hepatic resection for colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2014;aheadofprint Jun 25.
 33. Faitot F, Faron M, Adam R, et al. Two-stage hepatectomy versus 1-stage resection combined with radiofrequency for bilobar colorectal metastases: a case-matched analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg* 2014;260:822-7.

34. Govindarajan A, Arnaoutakis D, D'Angelica M, et al. Use of intraoperative ablation as an adjunct to surgical resection in the treatment of recurrent colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1168-72.
35. Nikfarjam M, Shereef S, Kimchi ET, et al. Survival outcomes of patients with colorectal liver metastases following hepatic resection or ablation in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1860-7.
36. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-25.
37. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-12.
38. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc* 2011;81:25-34.
39. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, et al. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;89:276-84.
40. Tanaka K, Shimada H, Nagano Y, et al. Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. *Surgery* 2006;139:263-73.
41. Engstrand J, Engstrand J, Nilsson H, et al. A multiple microwave ablation strategy in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases - A safety and feasibility study of a new concept. *Eur J Surg Oncol* 2014;aheadofprint May 20.
42. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, et al. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21:4278-83.
43. Eng OS, Tsang AT, Moore D, et al. Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience. *J Surg Oncol* 2015;111:410-3.
44. Groeschl RT, Groeschl RT, Pilgrim CHC, et al. Microwave Ablation for Hepatic Malignancies: A Multiinstitutional Analysis. *Ann Surg* 2014;259:1195-200.
45. Groeschl RT, Wong RK, Quebbeman EJ, et al. Recurrence after microwave ablation of liver malignancies: a single institution experience. *HPB (Oxford)* 2013;15:365-71.
46. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, et al. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015;102:85-91.
47. Liang PC, Lai HS, Shih TT, et al. The pilot experience upon surgical ablation of large liver tumor by microwave system with tissue permittivity feedback control mechanism. *BMC Surg* 2014;14:82.
48. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010;17:171-8.
49. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for solitary metastatic liver tumors from colorectal cancer: a pilot clinical study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:322-7.
50. Stattner S, Jones RP, Yip VS, et al. Microwave ablation with or without resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:844-9.
51. Wang J, Liang P, Yu J, et al. Clinical outcome of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on colorectal liver metastases. *Oncol Lett* 2014;8:323-6.
52. Ruers T, Punt CJA, Coevorden Fv, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases

- (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 33, 2015 2015;33:
53. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, et al. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:831-43.
 54. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013;56:535-50.
 55. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v82-v86.
 56. Gallinger S, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection in colorectal cancer metastases. 2012. Geraadpleegd in April 2016
 57. NICE. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer . 2014. Geraadpleegd in April 2016
 58. SIGN. Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline. 2011. Geraadpleegd in April 2016 via <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>.
 59. ACR. ACR Appropriateness Criteria. Rectal Cancer-metastatic disease at presentation. 2014. Geraadpleegd in April 2016 via <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=48299>.
 60. Schmoll HJ, Van CE, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479-516.
 61. Van CE, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii1-iii9.
 62. KCE. Colon Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-Up. 2014. Geraadpleegd in April 2016 via https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_218_Colon_cancer.pdf.
 63. NCCN. NCCN Clinical practice guidelines in oncology colon cancer version2.2016. 2015. Geraadpleegd in April 2016 B.C.
 64. NCCN. NCCN Clinical practice guidelines in oncology rectal cancer Version 2.2016. 2016. Geraadpleegd in April 2016
 65. Alberta Health Services. Metastatic colorectal cancer . Clinical practice guideline. 2015. Geraadpleegd in March 2016 via <http://tinyurl.com/jmjf5gd>.
 66. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom . 2014. Geraadpleegd in March 2016 via http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf.
 67. NICE. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. 2009. Geraadpleegd in March 2016 via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG327FullGuidance.pdf>.
 68. NICE. Microwave ablation for treating liver metastases. 2016. Geraadpleegd in April 2016
 69. Van CE, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-422.
 70. DeVita V.T.et al. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 5th. 1997.
 71. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-72.
 72. van Iersel LB, Koopman M, van de Velde CJ, et al. Management of isolated nonresectable liver metastases in colorectal cancer patients: a case-control study of isolated hepatic perfusion with melphalan versus systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21:1662-7.

73. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7125-34.
74. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27:1829-35.
75. Nielsen K, van Tilborg AAJM, Meijerink MR, et al. Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases. *World J Surg* 2013;37:1340-7.

