Rapport

Innovatieve DBC beoordeling
van radioembolisatie bij levermaligniteiten

Op 29 september 2011 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Stichting DBC Onderhoud en Nederlandse Zorgautoriteit.

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2011045414

Auteur

Mw. N.M. Dragt MSc, H.M. Gaasbeek Janzen (arts M&G), mw C. Grahlmann MSc, R. Dupree MSc

Doorkiesnummer

(020) 797 8583

Inhoudsopgave

Pag.

Samenvatting

1 1. Inleiding

1 1.a. Aanleiding

1 1.b. Beoordelingsprocedures CVZ

2 1.c. Leeswijzer

3 2. Relevante wet- en regelgeving

5 3. Radioembolisatie bij levermaligniteiten

5 3.a. Colorectale levermetastasen

6 3.b. Levermetastasen van andere origine

7 3.c. Primaire levertumoren

9 3.d. Behandelingsmogelijkheden

9 3.d.1. Standaardbehandeling

12 3.d.2. Intra-arteriële radioembolisatie

13 3.e. Toepassing van radioembolisatie

15 4. Duidelijk Pakket

17 4.a. Effectiviteit en complicaties

17 4.a.1. Colorectale levermetastasen

17 4.a.1.a. Effectiviteit

20 4.a.1.b. Complicaties

20 4.a.2. Levermetastasen van andere origine

20 4.a.2.a. Effectiviteit

22 4.a.2.b. Complicaties

22 4.a.3. Primaire levertumoren

22 4.a.3.a. Effectiviteit

23 4.a.3.b. Complicaties

24 4.b. Standpunten en richtlijnen

26 4.c. Lopende klinische studies

27 4.d. Conclusie

27 4.d.1. Colorectale levermetastasen

29 4.d.2. Overige levermetastasen

29 4.d.3. Primaire levertumoren

31 5. Verantwoord Pakket

31 5.a. Noodzakelijkheid

32 5.b. Effectiviteit

32 5.c. Kosteneffectiviteit

33 5.d. Uitvoerbaarheid

34 5.e. Reacties raadpleging externe deskundigen

38 6. Voorlopige conclusie CVZ

38 6.a. Risicoverevening

39 6.b. Reacties bestuurlijke raadpleging
43 7. Eindoordeel CVZ

Literatuuroverzicht
Bijlage(n)
1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies
2. Doorzochte databases en websites van organisaties
3. Literatuursearches
4. Overzicht kenmerken studies colorectale levermetastasen
4.a. Studies eerstelijnsbehandeling
4.b. Studies salvagesetting
5. Overzicht kenmerken studies overige levermetastasen
6. Overzicht kenmerken studies primaire levertumoren
7. Overzicht gepubliceerde standpunten
8. Overzicht richtlijnen
9. Lopende klinische studies
9.a. Colorectale levermetastasen
9.b. Primaire levertumoren

Samenvatting

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van radioembolisatie bij patiënten met levermaligniteiten. In dit rapport is de interventie getoetst aan de vier pakketcriteria, te weten effectiviteit, noodzakelijkheid, kosten-effectiviteit en uitvoerbaarheid.

Levermaligniteiten

Kwaadaardige levertumoren kunnen worden onderverdeeld in primaire levertumoren en uitzaaiingen van andere primaire tumoren. De meest voorkomende levermaligniteiten zijn colorectale levermetastasen.
Levermaligniteiten kennen een hoge mortaliteit. Chirurgische verwijdering van de tumor geldt als enige curatieve behandeloptie. Slechts ongeveer 20% van de patiënten komt hiervoor in aanmerking. Behandeling kan vervolgens nog gericht zijn op verkleinen van de tumor om alsnog (curatieve) resectie uit te voeren. Als dit niet meer mogelijk is, bestaat de gebruikelijke behandeling doorgaans uit (verschillende regimes van) systemische chemotherapie, met als doel winst in overleving en verbeteren kwaliteit van leven.
Een mogelijk nieuwe behandeloptie voor deze laatste groep patiënten is radioembolisatie (RE) met Yttrium-90 (Y-90) geladen microsferen. Radioembolisatie is daarmee geen curatieve behandeling.

Radioembolisatie

Bij radioembolisatie worden via de arteria hepatica radioactief geladen microsferen toegediend die vervolgens vast zullen lopen specifiek in het lokale tumorvaatbed in de lever. Tumorcellen zijn van hun bloedvoorziening afhankelijk van de arteria hepatica, terwijl gezond leverweefsel grotendeels door de vena portae van bloed wordt voorzien. De radioactieve stoffen kunnen vervolgens lokaal tumorcellen vernietigen, terwijl gezond leverweefsel grotendeels gespaard blijft van radioactieve straling.

Methoden

Om de (klinische) effectiviteit van Y-90 radioembolisatie bij levermaligniteiten te bepalen bij patiënten bij wie curatie niet meer mogelijk is, is de literatuur in kaart gebracht voor de indicaties colorectale levermetastasen, levermetastasen van andere origine en primaire levertumoren. Dit is gedaan zowel voor behandeling met RE als eerste keuze (eerstelijnssetting), als ook in salvagesetting, wanneer alle andere behandelopties zijn doorlopen, chemotherapie onvoldoende effect heeft gehad, of slecht verdragen wordt.

Relevante uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten zijn gericht op gezondheidswinst voor de patiënt: winst in overlevingsduur en kwaliteit van leven.

Effectiviteit

Er zijn geen klinische studies gepubliceerd die effectiviteit van RE beschrijven met andere radio-isotopen dan Yttrium-90.
Voor alle indicaties geldt, dat in een deel van de patiënten tumorrespons in de lever wordt gemeten na behandeling met

	RE al dan niet in combinatie met adjuvante chemotherapie.
Colorectale levermetastasen	Vergelijkende studies in eerstelijnssetting laten verschillende uitkomsten zien van RE in combinatie met chemotherapie vergeleken met alleen chemotherapie op overleving en toxiciteit. Studies waren zeer klein van opzet, bevatten heterogene patiëntenpopulaties en verschilden bovendien in vergelijkende behandeling. Daarnaast valt op te merken dat de gebruikte vergelijkende chemotherapie regimes niet meer tot de standaardbehandeling behoren. Wat betreft studies in salvagesetting, laat de enige RCT geen winst in overleving of kwaliteit van leven zien in de RE behandelde groep. Overlevingsdata uit niet vergelijkende studies zijn moeilijk te interpreteren, aangezien onduidelijk blijft hoe deze overleving zich verhoudt tot die in patiënten die geen RE hebben ondergaan
Levermetastasen van overige origine	Studies met retrospectieve opzet en met korte follow-up bij een variëteit aan primaire tumoren laten een tumorrespons zien. Onduidelijk is hoe deze zich vertaalt naar winst in overlevingsduur en kwaliteit van leven.
Primaire levertumoren	Resultaten worden alleen gerapporteerd in salvagesetting. Overlevingsdata blijken afhankelijk van tumorstadiëring, leverfunctie en –cirrose. Uit vergelijkende studies blijkt dat bij de indicatie hepatocellulair carcinoom (HCC), RE een vergelijkbare overleving geeft als de vergelijkende behandeling TACE, met vergelijkbaar toxiciteitsprofiel, maar met minder complicaties. Ook lijkt RE vergeleken met infusie via de leverarterie (HAI) een verbetering van kwaliteit van leven te geven.
Conclusie effectiviteit	Het CVZ concludeert dat het toepassen van radioembolisatie bij de indicatie colorectale levermetastasen en levermetastasen van mammacarcinomen, NET en oculaire melanomen *niet* conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Ook is radioembolisatie bij de indicatie primaire ICC alsmede bij de eerstelijnsbehandeling van HCC *niet* conform stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ oordeelt dat het toepassen van radioembolisatie *wel* conform de stand van de wetenschap en praktijk is bij de indicatie inoperabel HCC (salvagesetting). Hierbij geldt dat er sprake moet zijn van een gunstige tumorstadiëring (waaronder een tumorvolume van < 70% van het totale levervolume) en met acceptabele leverfunctie en algemene conditie. Tevens moet er geen sprake zijn van portale vene trombose.
Overige pakketcriteria	De beoordeling van de overige pakketcriteria heeft alleen plaatsgevonden voor de indicatie HCC in salvagesetting aangezien RE bij de overige indicaties niet voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Ziektelast	De ziektelast van de indicaties is aanzienlijk. Het gaat hierbij om patiënten bij wie genezing niet meer mogelijk is en waarbij een hoge mortaliteit geldt.
Kosten-effectiviteit	Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan het CVZ een uitspraak kan doen over de doelmatigheid van de behandeling bij de verschillende indicaties.
Uitvoerbaarheid	Uitgaande van een graduele stijging in het aantal behandelingen worden de kosten op macro-niveau geschat op € 1,3 miljoen na één jaar oplopend tot maximaal € 2,9 miljoen per jaar na drie jaar.
Noodzakelijkheid	Het CVZ is van mening dat radioembolisatie bij HCC in salvagesetting een claim op de solidariteit rechtvaardigt.
Niet expliciet uitsluiten	Ondanks het ontbreken van gegevens over de kosten-effectiviteit van de behandeling ziet het CVZ op basis van de pakketprincipes, noodzakelijkheid, kosten-effectiviteit en uitvoerbaarheid geen redenen om aan te bevelen radioembolisatie expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties voor patiënten met de indicatie inoperabel HCC met gunstige tumorstadiëring (zoals tumorvolume < 70% van het totale levervolume, geen PVT en acceptabele leverfunctie en algemene conditie) in salvagesetting.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van radioembolisatie bij lever maligniteiten.

Rol CVZ bij innovatieve DBC

Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de diagnose behandeling combinatie (DBC) systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie, op te nemen in de DBC systematiek, behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Aanvragers

De innovatieaanvraag is ingediend door de werkgroep radioembolisatie-interventies van het UMC Utrecht.

1.b. Beoordelingsprocedures CVZ

Open omschrijving

De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg zoals onder andere medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, Besluit zorgverzekering [Bzv]) is open omschreven.
Dit betekent dat een nieuwe zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Werkwijze beoordeling

Het CVZ beoordeelt daarom eerst of de nieuwe zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk is (hoofdstuk 3, duidelijk pakket). Indien dit niet het geval is, behoort het niet tot de te verzekeren prestaties en eindigt de beoordeling. Indien dit wel zo is, beoordeelt het CVZ voor *innovatieve* zorg ook de overige pakketprincipes: noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid (hoofdstuk 4, verantwoord pakket). Afhankelijk van de uitkomst van de beoordeling van één of meerdere overige principes kan het CVZ de minister adviseren een zorgvorm alsnog uit te sluiten of te beperken.
De beoordeling van zorgvormen bestaat uit twee fases: een inventarisatiefase en een waarderingsfase.

Inventarisatie

Tijdens de inventarisatie verzamelt het CVZ zoveel als mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens rond de principes. Op basis hiervan stelt het CVZ vast of er nog aanvullend onderzoek nodig is naar de juistheid en volledigheid van de gegevens.

Raadpleging externe deskundigen

Na deze inventarisatie vindt een raadpleging van externe deskundigen plaats.

Waardering

Tijdens de waarderingsfase beziet en weegt het CVZ de gegevens in onderlinge samenhang, om te komen tot een oordeel of de zorg een plaats verdient binnen de sociale ziektekostenverzekering. Hierbij worden de inhoudelijke reacties van experts uit het veld meegenomen.

Bestuurlijke raadpleging veld

Na de waarderingsfase verstuurt het CVZ het conceptrapport voor bestuurlijke afstemming naar de relevante koepels. Vervolgens verwerkt het CVZ deze reactie in de eindrapportage en formuleert het CVZ een eindconclusie.
Na het opstellen van dit rapport vindt afstemming van de beoordeling met de NZa plaats. Vervolgens gaat de beoordeling naar de Raad van Bestuur van het CVZ ter vaststelling waarna het verzonden wordt aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

1.c. Leeswijzer

Leeswijzer

Dit rapport is een beoordeling van radioembolisatie bij levermaligniteiten. Relevante wet- en regelgeving en het toetsingskader worden besproken in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 wordt de medische achtergrond besproken en in hoofdstuk 4 de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk (duidelijk pakket). In hoofdstuk 5 worden ook de overige principes besproken om te bepalen of sprake is van een verantwoord pakket. Hoofdstuk 6 beschrijft de waarderingsfase en de reacties van de relevante betrokken partijen. In hoofdstuk 7 formuleert het CVZ zijn eindconclusie.

2. Relevante wet- en regelgeving

Te verzekeren risico's en prestaties
Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Geneeskundige zorg
Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (zie artikel 2.4, lid 1, Bzv).

Stand van de wetenschap en praktijk
Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Besluit Zorgverzekering (Bzv). Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten[a].

Redelijkerwijs aangewezen
Verder bepaalt artikel 2.1, derde lid, Bzv dat een verzekerde slechts recht heeft op een vorm van zorg of een dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen. Dit betekent dat gekeken moet worden naar de *individuele* omstandigheden (op individueel niveau). Heeft de verzekerde in het concrete geval een indicatie op grond waarvan hij redelijkerwijs op de gevraagde zorg is aangewezen? Daarbij kunnen de kosten van de gevraagde behandeling worden afgewogen tegen de waarde van de specifieke behandeling voor de verzekerde in vergelijking met andere behandelingen.

Beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk

Evidence based medicine

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het CVZ de principes van evidence based medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'beoordeling stand van de wetenschap en parktijk' (CVZ 2007, rapport no. 254)[b]. Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen,

[a] "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg" geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen.
[b] College voor zorgverzekeringen. Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. November 2007. Publicatienummer 254. http://www.cvz.nl/resources/rpt0711_stand-wetenschap-en-praktijk_tcm28-25006.pdf

wetenschap én praktijk, die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen, combineert. Naast internationale literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met de gepubliceerde expert-opinie.

Wegen van beschikbare evidence

De EBM-methode richt zich op “het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal”. Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Level of evidence

Een zo hoog mogelijke bewijskracht of beargumenteerd afwijken

Het CVZ volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan beargumenteerd worden afgeweken.

3. Radioembolisatie bij levermaligniteiten

Levermaligniteiten

Kwaadaardige levertumoren kunnen worden onderverdeeld in primaire levertumoren en uitzaaiingen van andere primaire tumoren. De lever is een voorkeursplaats voor metastasen van colon, rectum, melanomen, neuro-endocriene en gastro-intestinale tumoren. Hieronder zullen de karakteristieken van deze verschillende tumoren in meer detail worden beschreven.

Patiënten met levermaligniteiten zullen hier worden verdeeld in de volgende groepen:

- Levermetastasen, waarbij een onderscheid wordt gemaakt in metastasen afkomstig van:
  - Primaire colorectale tumoren
  - Andere tumoren dan colorectaal
- Primaire levertumoren, verder onderverdeeld in hepatocellulair carcinoom en intrahepatisch cholangiocarcinoom

Daarnaast wordt er onderscheid gemaakt in de plaats van toepassing in het behandeltraject:

- Als eerstelijnsbehandeling[3]
- Palliatieve zorg in salvagesetting, als alle andere behandelopties niet (meer) voldoende effect hebben of deze slecht verdragen worden.

Het assessment is niet beperkt tot één radio-isotoop. Hiertoe is kort de literatuur in kaart gebracht betreffende studies met radioembolisatie met andere isotopen dan het standaard gebruikte Yttrium-90.

3.a. Colorectale levermetastasen

Indicatie

De meest voorkomende levermaligniteiten zijn metastasen van primaire colorectale carcinomen. Deze carcinomen ontwikkelen zich doorgaans uit een poliep van het darmslijmvlies en bestaan daarmee uit klierweefsel (adenocarcinoom). Metastasering van de primaire colorectale carcinomen vindt plaats via de poortader[1].

Incidentie

De gemiddelde incidentie van colorectale carcinomen in Nederland is 50 per 100.000. Bij mannen is dit aantal iets hoger (60 per 100.000) dan bij vrouwen op (43 per 100.000)[2,3]. Volgens cijfers van het RIVM wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 10000 patiënten de diagnose coloncarcinoom gesteld[4]. Ongeveer 50-60% van de patiënten met een colorectaal carcinoom zal uiteindelijk levermetastasen ontwikkelen[1].

Prognose

De prognose van een coloncarcinoom is afhankelijk van het stadium waarin deze zich bevindt en de mate van metastasering.

[3] Gedefinieerd als voorkeursbehandeling in de oncologie

Ten tijde van de diagnosestelling heeft 25% van de patiënten al levermetastasen. Dit percentage loopt tijdens de behandeling op tot ongeveer 50%[5]. Deze levermetastasen zijn een voorname doodsoorzaak in patiënten met een colorectaal carcinoom. De overleving na 3 jaar bij een gemetastaseerd colorectaal carcinoom wordt geschat op 13%[9]. De 5-jaars overleving van patiënten met gemetastaseerd colorectale carcinomen in de VS is ten tijde van de diagnose ongeveer 10%[6]. Bij patiënten met inoperabele colorectale levermetastasen is de mediane overleving minder dan 10 maanden[7,8].

Jaarlijks sterven er in Nederland ongeveer 4400 patiënten aan colorectale carcinomen[9]. Wereldwijd is de mortaliteit meer dan 50%[4]. Te verwachten is dat deze cijfers verder zullen toenemen wegens vergrijzing van de bevolking.

Klachten

Levermetastasen veroorzaken zelden klachten. Klachten veroorzaakt door levermetastasen kunnen bestaan uit koorts, gewichtsverlies, pijn boven in de buikholte, geelzucht (icterus) en opzwelling van de buik door ophoping van vocht of opzwellen van de lever[9].

3.b. Levermetastasen van andere origine

Indicatie

Andere tumoren dan van colorectale origine kunnen ook uitzaaiingen naar de lever geven. Voorbeelden zijn primaire tumoren afkomstig van onder andere het gastro-intestinale kanaal, ovarium, borst, long, alvleesklier, nier en prostaat, neuro-endocriene tumoren en melanomen.
In dit dossier zal de focus liggen op levermetastasen afkomstig van neuro-endocriene tumoren, oculaire melanomen en mammacarcinomen. Klinische resultaten van radioembolisatie blijken alleen bij deze indicaties in de literatuur beschreven.

Neuro-endocriene tumoren (NET) zijn tumoren die ontstaan uit hormoonproducerende cellen, met in 40-70% van de gevallen de dunne darm en appendix als primaire locatie. Daarnaast kunnen ze ook in longen en pancreas ontstaan. De meest voorkomende plaats van metastasering is de lever[10,11].

Van alle melanomen is ongeveer 5% in het oog gelokaliseerd. Oculaire melanomen (OM) metastaseren vaak naar de lever [12,13].

Incidentie

De jaarincidentie van NET tussen 2000 en 2004 was in de VS 5 per 100.000. De incidentie van metastasen was 1,03 per 100.000, waarbij de meest voorkomende primaire bron de long (27%) was[14]. In Nederland wordt de incidentie geschat op 2-3 per 100.000[15]. Ongeveer 20% van de NET afkomstig van de dunne darm zal metastaseren naar organen als lever, longen en botten[16]. Ten tijde van diagnose heeft 75% van de patiënten met NET al levermetastasen[17].

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen. De lever is niet de meest voorkomende locatie voor metastasering van het mammacarcinoom. Het wordt gevonden bij 5-20% van de patiënten. Toch zullen bij bijna de helft van alle vrouwen met gemetastaseerd borstkanker uiteindelijk levermetastasen te vinden zijn[18]. Een lokale behandeling alleen gericht op de lever is echter zelden geïndiceerd, aangezien het doorgaans een uiting is van metastasering door het hele lichaam.

Oculaire melanomen (OM) zijn zeldzaam. De gerapporteerde jaarlijkse incidentie is 4,3 – 10,9 nieuwe gevallen per miljoen[19]. De incidentie in de Verenigde Staten is 4,3 per miljoen. Bij 90% is de lever de eerste plaats van metastasering[13].

Prognose

Neuro-endocriene tumoren (NET) groeien relatief langzaam[11]. De mediane overlevingstijd bij goed gedifferentieerde carcinoïd tumoren is 13 maanden, voor slecht gedifferentieerde NET 5 maanden[14]. De 5-jaars overleving is minder dan 20% bij metastasering naar de lever[10].

Bij levermetastasen van mammacarcinomen ontwikkelen patiënten, ondanks respons op de behandeling, vaak na 1-2 jaar progressieve ziekte. De mediane overleving is ongeveer 18-24 maanden en de 5-jaars overleving is 22%[18].

Gemetastaseerd OM is ondanks agressieve therapie doorgaans snel fataal. Overleving na metastasering bedraagt slechts enkele (3-10) maanden[13].

Klachten

Algemene klachten van levermetastasen zijn eerder beschreven in sectie 2.a. Daarnaast veroorzaken levermetastasen van carcinoïd tumoren vaak overvloedige serotonine productie. Als gevolg hiervan kan het carcinoïd syndroom ontstaan met klachten als diarree, opvliegers, tachycardie en bronchospasmen[11,10].

3.c. Primaire levertumoren

Indicatie

Er zijn verschillende typen primaire levertumoren. De meest voorkomende primaire levertumor is het hepatocellulair carcinoom (HCC), dat uitgaat van hepatocyten.
Naast het HCC zal in dit assessment ook het intrahepatisch cholangiocarcinoom (ICC) aan bod komen, dat uitgaat van cellen van de galgangen.

Incidentie

Van alle primaire levercarcinomen is 90% een hepatocellulair carcinoom. De grove incidentie in de EU is 8,3/100000[20]. Risicofactoren geassocieerd met het krijgen van HCC zijn lever cirrose, (vaak veroorzaakt door) alcoholisme, infectie met hepatitis B en/of C. Incidentie van HCC is dan ook veel hoger in delen van de wereld met een frequenter voorkomen van hepatitis infectie. In EU regio's met een hogere incidentie van infectieuze hepatitis kan de incidentie 120 per 100000 zijn[20].

Een cirrotische lever is een sterke predisponerende factor. In 80% van de gevallen ontwikkelt zich HCC[21].
Andere factoren die bij kunnen dragen aan het ontstaan van HCC zijn obesitas en diabetes mellitus[22].

Incidentie van het intrahepatisch cholangiocarcinoom is 1-2 per 100000 in de westerse wereld, maar lijkt toe te nemen. Risicofactoren geassocieerd met het krijgen van ICC zijn ontsteking van de galgangen, erfelijke leveraandoeningen en bacteriële en parasitaire infecties van de lever[23].

Prognose

De prognose van HCC hangt sterk af van een aantal variabelen, waaronder tumoruitbreiding en leverfunctie. Om een schatting te maken van de prognose wordt gebruik gemaak van classificatie in verschillende stadia. In figuur 1 is een overzicht weergegeven van verschillende classificatiesystemen zoals gebruikt in de literatuur en de daarbij geassocieerde mediane overlevingen. Afhankelijk van tumoruitbreiding en leverfunctie worden 5-jaars overlevingen van 3-65% gerapporteerd[24].
Daarnaast wordt bij patiënten die een tumorresectie hebben ondergaan, waarbij operatieranden tumorvrij waren, een 3-jaars overleving gerapporteerd van 54%[20]. Het cholangiocarcinoom geeft doorgaans pas in een laat stadium klachten, waarmee genezing vaak niet meer mogelijk is[21]. In dit stadium is ICC doorgaans op korte termijn dodelijk. Zelfs na resectie blijft de prognose slecht met een 5-jaars overleving van 10-45%. Van patiënten met niet reseceerbaar ICC is de mediane overleving 6 tot 12 maanden na diagnose[25].

Klachten

Voor zowel HCC als ICC geldt, dat deze tumoren doorgaans asymptomatisch zijn. Klachten zijn doorgaans toe te schrijven aan onderliggende leverziekte.
Symptomen van hepatocellulair carcinoom bestaan uit leverfunctiestoornissen en cirrose.
Klachten van een cholangiocarcinoom gelegen in de grotere galwegen komen overeen met algemene klachten van galgangobstructie: icterus, pijn boven in de buikholte, jeuk, gewichtsverlies, abnormale stoelgang en abnormale urine.

BCLC	PS	Tumor-uitbreiding	Okuda	Leverfunctie	Mediane overleving (mnd)
A1	0	Solitair	I	Geen portale hypertensie, bilirubine normaal	>100
A2	0	Solitair	I	Wel portale hypertensie, bilirubine normaal	63
A3	0	Solitair	I	Wel portale hypertensie, bilirubine >normaal	43
A4	0	3 tumoren >3 cm	I-II	Child-Pugh A-B	38
B	0	>3 tumoren	I-II	Child-Pugh A-B	22
C	1-2	Vaatinvasie extrahepatisch	I-II	Child-Pugh A-B	6
D	3-4	n.v.t.	III	Child-Pugh C	3

Figuur 1: Overzicht prognose overleving HCC per stadium gemeten via verschillende classificatie systemen, gebaseerd op Chung et al[24]. Hierbij geldt:

- *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification - 4 stadia A-D: (zeer) vroeg -, intermediair -, gevorderd -, eindstadium HCC.*
- *PS = WHO Performance Status.*
- *Okuda classificatie – score van punten op 4 items (grootte tumor, ascites, albumine, bilirubine). Stadium I (0 punten), II (1of 2 punten), III (3 of 4 punten)*
- *Child-Pugh-classificatie - gebaseerd op de serumalbumine- en bilirubineconcentratie, de protrombinetijd en aan- of afwezigheid van encefalopathie en ascites. Aan elke variabele wordt een score van 1, 2 of 3 punten toegekend. A: 5-6 punten. B: 7-9 punten, C: 10-15 punten.*

3.d. Behandelingsmogelijkheden

3.d.1. Standaardbehandeling

Voor alle typen levermaligniteiten geldt dat chirurgische verwijdering van de tumor de enige curatieve behandeloptie is. Dit is echter niet in alle gevallen mogelijk, bijvoorbeeld door de ligging van tumor, een te klein resterend levervolume of in het geval van bilobaire tumoren. Bij patiënten met levercirrose en een HCC is levertransplantatie vaak de enige in opzet curatieve behandelmogelijkheid.

Colorectale levermetastasen

Bij colorectale levermetastasen is chirurgische verwijdering van de tumor slechts in 20-30% van de gevallen mogelijk. Hiermee komt ongeveer 80% van de patiënten met colorectale levermetastasen niet aanmerking voor curatieve therapie. Voor een deel van deze groep patiënten kan radiofrequente ablatie (RFA), perfusie van de lever met een chemotherapeuticum, selectieve embolisatie van de vena portae en neoadjuvante chemotherapie een behandeloptie zijn. Doel hierbij is tumorgrootte te verkleinen om alsnog een resectie uit te kunnen voeren. Bij vena portae embolisatie, is het doel vergroten van het volume van de restlever[1].

Volgens de Multidisciplinaire Richtlijn voor Colorectale Levermetastasen (2006), bestaat de standaard therapie voor de groep patiënten met niet-resectabele levermetastasen uit palliatieve systemische chemotherapie[1]. Doel hierbij is om controle over de tumorprogressie te houden, langere overleving en verbeteren van kwaliteit van leven voor de patiënt.
Aangeraden wordt een fluoropyrimidine (doorgaans fluorouracil (5-FU)) met toevoeging van oxaliplatin of irinotecan (FOLFOX en FOLFIRI) eventueel aangevuld met bevacizumab als keuze voor eerstelijns chemotherapie. Met deze nieuwere generatie cytostatica worden mediane overlevingen gerapporteerd van 15 maanden tot 2 jaar[26,27,28]. De kans om na 5 jaar nog in leven te zijn is ongeveer 2-5%.
In deze Multidisciplinaire Richtlijnen (2006)[1] wordt aangegeven dat intra-arteriële toediening van chemotherapeutica via de arteria hepatica (perfusie) nog geen plaats in de behandeling heeft, gezien bijwerkingen en gebrek aan vergelijkende studies.
Het CVZ heeft meer recent (2009) een standpunt uitgebracht dat infusie via de arteria hepatica voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk[29].

Een deel van de patiënten reageert onvoldoende op de chemotherapie, of zal stoppen vanwege bijwerkingen. Voor deze patiënten is alleen nog symptomatische palliatieve zorg beschikbaar, met als doel verbetering van kwaliteit van leven en verlenging van levensduur[1].

Levermetastasen van andere origine

Standaard behandeling van levermetastasen is afhankelijk van de locatie en oorsprong van de tumor.

De enige curatieve behandeling van levermetastasen afkomstig van neuro-endocriene tumoren (NETLM) is chirurgische resectie[17]. Vanwege de diffuse aard van de ziekte kan slechts 5-15% geopereerd worden[11]. In een recente consensus richtlijn en een ontwikkeld behandelalgoritme komen naar voren dat ablatie of chirurgische 'debulking', vooral in een vroege fase van de ziekte, een geaccepteerde manier is om de hormonale symptomen te verminderen en om een betere uitgangssituatie voor medicamenteuze behandeling te bereiken[17,30]. Vanwege uitgebreidheid van de ziekte is dit echter vaak niet mogelijk. Daarnaast wordt in de Multidisciplinaire Richtlijnen (2003) bij recidief behandeling gebruik van somatostatine analogen en radioactief MIBG aanbevolen[15].

Voor individuele patiënten met inoperabele metastasen is gerichte chemo- of radiotherapie een optie[15]. Het effect van systemische chemotherapie lijkt bescheiden en beperkt van duur en is mede afhankelijk van de oorsprong (primaire tumor) van de metastasen[10,31]. Deze behandeling is palliatief van aard.

Voor levermetastasen afkomstig van mammacarcinomen behoren radiotherapie en chemotherapie tot de belangrijkste behandelmogelijkheden[18].

Naast bovengenoemde behandelopties beschouwt het CVZ bij levermetastasen, ongeacht oorsprong van de primaire tumor, (chemotherapie) infusie via de arteria hepatica als conform stand van de wetenschap en praktijk[29].

Primaire levertumoren

Eerstelijns behandeloptie voor patiënten met een gelokaliseerde reseceerbare tumor is chirurgische resectie, of in geval van cirrose, levertransplantatie. Ook bij primaire levertumoren geldt dit als enige curatieve behandeling. Chirurgische resectie is slechts in 20% van de patiënten mogelijk.
Bij HCC tumoren geldt als resectie niet meer mogelijk is, dat bij kleine tumoren behandeling met ablatieve methoden zoals percutane ethanol injectie (PEI), radiofrequentie ablatie (RFA) of transarteriële chemoembolisatie (TACE) tot de opties behoren. Doel hierbij is om de tumorgrootte danig te verkleinen zodat alsnog een resectie uitgevoerd kan worden, of bij aanwezigheid van levercirrose verdere tumorprogressie te voorkomen om niet buiten de geldende transplantatie-criteria te komen.
Tot voor kort was de effectiviteit van adjuvante systemische chemotherapie bij HCC nog niet aangetoond. Inmiddels is Sorafenib geregistreerd voor behandeling van niet-operabel HCC bij geselecteerde patiënten met gecompenseerde Child A lever cirrose.[21,32].

Het CVZ heeft in 2009 het standpunt ingenomen dat voor de behandeling van HCC percutane ethanol-injectie (PEI), radiofrequente ablatie (RFA) en transarteriële chemo-embolisatie (TACE) voldoen aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk[29].

Ook bij de indicatie ICC geldt dat de enige curatieve behandeling chirurgische resectie is. De optimale behandeling bij niet reseceerbaar ICC is nog niet bekend[25].

Volgens de Multidisciplinaire Richtlijnen Galgangcarcinoom (2003) geldt dat de behandeling van intrahepatische cholangiocarcinomen wat betreft de mogelijkheid tot chirurgische resectie gelijk is aan levertumoren en betreffende richtlijnen gevolgd dienen te worden[23]. Een revisie van deze richtlijnen wordt verwacht in 2011.

Recentelijk (2010) heeft het CVZ een standpunt ingenomen dat TACE bij de indicatie ICC niet voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk[33].

3.d.2. Intra-arteriële radioembolisatie

Uitvoering radioembolisatie

De behandeling wordt uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van interventie radiologen in samenspraak met oncologen, maag-, darm-, leverartsen en (oncologisch) chirurgen.

Doel radioembolisatie

Radioembolisatie is geen curatieve behandeling. Doel van de behandeling is levensverlenging en verbetering van de kwaliteit van leven.

Techniek

Via een punctie in de lies wordt een catheter in de arteria hepatica gebracht. Via deze catheter worden radioactief geladen microsferen toegediend die lokaal in het tumorvaatbed zullen vastlopen. Deze radioactieve stoffen kunnen vervolgens lokaal tumorcellen vernietigen.

Selectieve targeting

Het principe van deze behandeling berust erop dat tumorcellen van hun bloedvoorziening afhankelijk zijn van de arteria hepatica, terwijl gezond leverweefsel grotendeels door de vena portae van bloed wordt voorzien. Door de microsferen via de a. hepatica toe te dienen, zullen deze specifiek in het tumorvaatbed terechtkomen terwijl gezond leverweefsel grotendeels bespaard blijft van radioactieve straling.
De emboliserende werking zou moeten voorkomen dat de radioactieve stoffen zich verder door het lichaam verspreiden. Daarnaast wordt gedacht dat het emboliseren van de bloedtoevoer van de tumoren ook bijdraagt aan de vernietiging van de tumorcellen.
De microsferen worden niet afgebroken en zullen op de plaats van embolisatie aanwezig blijven.

Voorafgaand aan de behandeling met microsferen wordt een angiogram gemaakt om de vaatvoorziening van de lever in kaart te brengen. Vasculaire anatomie bij patiënten met vergevorderde ziekte kan zeer afwijken.
Alle aftakkingen van de arteria hepatica naar maag, duodenum en/of pancreas dienen te worden afgesloten met coils. Dit om depositie van microsferen in deze organen te voorkomen. Straling kan hier ernstige complicaties teweeg brengen. Om deze reden wordt tevoren ook de mate van depositie in de longen berekend. Een grote mate van deze microsfeer depositie door een te grote (hepato-pulmonaire) longshunting kan een contra-indicatie zijn.

Microsferen

Er zijn microsferen op de markt op basis van glas (TheraSphere®, MDS Nordion Inc.,Canada) of hars (SIR Spheres®, SIRTeX Medical Ltd, Australia). Beide typen microsferen zijn geladen met Yttrium-90 radio-isotopen.
Het belangrijkste verschil tussen beide soorten is de dichtheid en de hoeveelheid radioactieve lading per microsfeer. Glas microsferen zijn driemaal zo zwaar per volume-eenheid en zijn per sfeer 50 maal meer actief dan hars microsferen[34]. Hiermee kan de hoeveelheid toe te dienen microsferen verschillen en daarmee ook de mate van embolisatie in de vaatbedden.

Bij een behandelsessie worden ≤ 80 miljoen hars microsferen of ≤ 2 miljoen glas microsferen geïnjecteerd[35].

Toegepaste radio-isotopen

Naast het bovengenoemde Yttrium-90, is het ook mogelijk gebruik te maken van andere radioisotopen. Van belang voor de toepassing zijn vooral het soort emissie, de halfwaardetijd en de maximale range in weefsel. Voor medische applicatie kunnen de volgende radioisotopen tot de opties behoren: Yttrium-90 is een bèta emitter, met halfwaardetijd van 64,1 uur en een maximale range van 5 mm in weefsel. Holmium-166 heeft een halfwaardetijd van 26,8 uur en maximale range van 10 mm in weefsel. Het is zowel een bèta als gamma emitter en is paramagnetisch. Rhenium-188 en -186 hebben een halfwaardetijd van 17 en 89,2 uur respectievelijk en een maximale range in weefsel van 11 en 5 mm. Rhenium is zowel een bèta als gamma emitter. Rhenium en Holmium zijn door hun gamma emissie ook geschikt voor beeldvormende technieken. Daarnaast kan Holmium ook gebruikt worden voor MRI[36,37].

Doelgroep en plaats in behandeltraject

Radioembolisatie zou een behandelalternatief kunnen zijn voor patiënten met niet-reseceerbare levermaligniteiten. In eerste instantie als salvagesetting voor de groep uitbehandelde patiënten die niet meer op chemotherapie reageert, of deze slecht verdraagt. Doel hierbij is verlengen van de levensduur en waarborgen van de kwaliteit van leven. Daarnaast blijkt uit klinische studies dat er ook wordt gezocht naar een plaats voor radioembolisatie als eerstelijns-behandeling.

3.e. Toepassing van radioembolisatie

Buitenland

Geschat wordt dat sinds 2004 wereldwijd meer dan 16000 patiënten zijn behandeld met Yttrium-90 microsferen, en 5000 in Europa. De behandeling wordt toegepast in de Verenigde Staten, Australië, Israël en (delen van) Europa, waaronder Zwitserland, Duitsland, België, Oostenrijk, Zweden, Noorwegen, Finland, Italië, Spanje en Portugal[5].

Nederland

In Nederland wordt Yttrium-90 radioembolisatie van de lever tot op heden uitsluitend in het UMCU toegepast. Doelgroepen zijn patiënten met primaire levertumoren (HCC) en levermetastasen die niet meer reageren op chemotherapie. De aanvragers van het innovatietraject hebben aangegeven dat tot nu toe 40 patiënten, waarvan 15 met colorectale levermetastasen, zijn behandeld. Verwacht kan worden dat dit aantal toe zal nemen. Naast het UMCU zullen zeven andere centra deze behandeling uit gaan voeren.

Het totaal aantal patiënten met colorectale levermetastasen dat jaarlijks in aanmerking kan komen voor radioembolisatie in salvagesetting wordt op basis van prevalentiecijfers geschat op ongeveer 390.

Van de incidentie HCC van 8,3/100000 kan ongeveer uitgegaan worden van ruwweg 25% dat in aanmerking komt voor radioembolisatie (niet resecteerbaar, non-respons chemotherapie of onverdraagzaamheid van chemotherapie). Dit komt neer op ongeveer 350 patiënten per jaar. Er is niet aangegeven hoe groot dit aantal is voor andere levertumoren.

4. Duidelijk Pakket

Om de zorg te duiden moeten de volgende vragen worden beantwoord. Valt de zorg onder de noemer geneeskundige zorg? En is de zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk?

Geneeskundige zorg

Behandeling van levermaligniteiten kan worden aangemerkt als zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Die zorg valt dus onder de noemer 'geneeskundige zorg'. De zorg is echter pas een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw, indien tevens voldaan is aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In het navolgende gaat het CVZ na of hieraan is voldaan.

Literatuursearch

Het CVZ heeft in september 2010 een literatuursearch verricht met de zoektermen radioembolisation, intra-hepatic microspheres, selective internal radiotherapy, colorectal, liver en Yttrium. De exacte zoektermen en de resultaten zijn in bijlage 3 weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline, Cochrane Library, Clinical evidence, HTA Databases en TRIP-database. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.

Standpunten

Om een overzicht van standpunten van organisaties te krijgen betreffende het onderwerp zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht: CVZ, CKS, CTAF, G-BA, HAS, HTAi-Vortal, IQWIG, KCE, LBI, MAS, NHS evidence, AETNA, CIGNA, Medicaid, ANTHEM, Premera, Regence Group, NICE en de HTA-database (CRD).

Richtlijnen

Om een overzicht van richtlijnen te krijgen zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht betreffende richtlijnen voor de behandeling met radioembolisatie bij levermaligniteiten: ASERNIP-S, National Guideline Clearinghouse (NGC), New Zealand guidelines group (NZGG), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE.

Selectie van literatuur

In – en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde door twee reviewers onafhankelijk van elkaar op basis van de abstracts. Indien er geen consensus was is deze in samenspraak bereikt. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. Ook de beoordeling van de kwaliteit van de artikelen heeft plaatsgevonden door twee onafhankelijke reviewers en vond plaats volgens de CBO-methode. Indien er geen consensus was tussen de beoordelaars is deze in samenspraak bereikt.

Classificeren literatuur

Op basis van de uiteindelijke beoordeling werd elke studie ingedeeld naar het niveau van bewijslast volgens EBRO-classificatie (zie bijlage 1).

Level of evidence

Voor de beoordeling van radioembolisatie als eerstelijns behandeling, is gerandomiseerd klinisch onderzoek mogelijk, waarbij effectiviteit wordt vergeleken met de effectiviteit van de huidige beste behandeloptie. Het hoogst haalbare level of evidence is dan van niveau A[38,39]

Voor de beoordeling in de salvagesetting zou het gaan om vergelijking met alleen palliatieve zorg. Randomisatie of direct vergelijkend onderzoek lijkt daarmee niet mogelijk. Wel is het mogelijk om resultaten te vergelijken met data verkregen uit gematchte (historische) cohorten. Hiermee is het hoogst haalbare level of evidence van niveau B[38,39].

Relevante uitkomstmaten

Gezien de aard en het doel van de behandeling worden o.a. de volgende uitkomstmaten relevant geacht:

Primaire uitkomstmaten dienen gericht te zijn op overlevingsduur en kwaliteit van leven voor de patiënt
Progression free survival – mediane overlevingstijd tot ziekte verergert aan de hand van klinische symptomen.
Overall survival – mediane tijd totale overleving.
Quality of Life – heeft als doel de kwaliteit van leven te bepalen. Tevens de mate van ongerief en pijn als gevolg van de behandeling bepaald worden.

Als secundaire uitkomstmaten is gekeken wat het effect van de behandeling is op tumorgroei.
Tumor response – doel om te kijken of behandeling effect heeft op tumorgroei.
RECIST criteria: Complete Respons (CR) – verdwijnen van alle laesies na 4 weken; Partiële Respons (PR) - >30% reductie in de som van diameters van maximaal 2 laesies per orgaan; Stabiele Ziekte (SD) – tussen progressie en partiële respons, Progressie van de tumor - > 20% toename in de som van diameters van de laesies[38,39].
WHO criteria: Berekening respons is op basis van tumoroppervlak, waarbij PR - > 50% reductie in tumoroppervlak in laesies na 4 weken.
Objective Response Rate (ORR) – Complete + partiële tumorrespons, gemeten volgens bovenstaande criteria.
ORR heeft de voorkeur boven Any Response (AR), waar ook stabiele ziekte bij inbegrepen is. Stabiele ziekte kan echter ook voorkomen bij onbehandelde patiënten.
Toxiciteit – uitgedrukt in Grade 1-5 gedefinieerd volgens National Cancer Institute Common Toxicity Criteria: mild, matig, ernstig, levensbedreigend en dodelijk.

Tijd tot tumor progressie (TTTP) – (mediane) tijd van behandeling tot progressie van tumorgroei. Deze uitkomstmaat verschilt van PFS in dat bij TTP alleen het optreden van progressie van de tumor de waarde van deze uitkomstmaat bepaalt[40].

4.a. Effectiviteit en complicaties

4.a.1. Colorectale levermetastasen

4.a.1.a. Effectiviteit

Resultaten search effectiviteit

De literatuursearch leverde 34 relevante abstracts op (zie Bijlage 3). Hierbij werden tevens een Cochrane review en NICE review geïdentificeerd. Gezien het grote aantal gepubliceerde case series bij deze indicatie, zijn in het overzicht alleen studies met n>50 patiënten weergegeven, of studies die aanvullende relevante informatie bevatten.
Totaal werden 20 artikelen uitgesloten wegens niet peer-reviewed[41], vergelijking met andere dan standaard behandeling[42], andere doelstelling[43,44,45,46,47], identieke dataset[48], onderzoek in een andere patiëntengroep[49,50], geen rapportage van klinische uitkomstmaten[51], inclusie van grotere studies[52,53,54,55,56,57,58,59] en case report[60].

Kwaliteit studies

Naast de Cochrane en NICE review werd er 1 meta-analyse geïdentificeerd. Voor de setting in eerstelijnsbehandeling werden 2 oudere RCT's geïdentificeerd en geïncludeerd. Naast deze RCT's waren alleen niet-vergelijkende case series beschikbaar, waarvan 2 met >50 patiënten.
Voor Radioembolisatie in salvagesetting waren naast 1 RCT alleen niet-vergelijkende case series beschikbaar, waarvan met bovengenoemde criteria 8 werden geïncludeerd.

<u>Systematische reviews</u>

Cochrane review

Townsend et al[61] hebben een review uitgevoerd op basis van een literatuursearch tot oktober 2008, naar SIR therapie bij colorectale levermetastasen, ongeacht plaats in het behandeltraject. Primair werd gekeken naar progressie vrije overleving. Er werden twee studies geïdentificeerd[62,63] waarbij chemotherapie werd vergeleken met Y-90 radioembolisatie èn chemotherapie. Deze studies laten verschillende resultaten zien in (progressie vrije) overleving en toxiciteit tussen behandelgroepen. Daarnaast is voor beide studies een analyse op overlevingsdata uitgevoerd in de subgroep patiënten zonder extrahepatische metastasen. Deze analyse laat een zelfde discordant resultaat zien tussen beide studies. Geconcludeerd werd dat gerandomiseerde fase III studies met modernere chemotherapie regimes nodig zijn om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van SIR therapie. Voor SIR therapie als palliatieve behandeling zijn er goede studies nodig die de impact op de kwaliteit van leven beschrijven.

Meta-analyse

Vente et al[64] hebben een meta-analyse uitgevoerd naar (tumor) respons en overleving bij behandeling met Y-90 microsferen bij patiënten met colorectale levermetastasen en patiënten met HCC op basis van literatuur tot 1 mei 2008. Gemiddelde respons (complete + partiële respons + stabiele ziekte) bij mCRC in palliatieve setting gecombineerd met chemotherapie was 79% en in eerstelijnsbehandeling tot 91%. Het bleek niet mogelijk een analyse op mediane overleving tussen groepen uit te voeren.
Conclusie van de auteurs is dat Y-90 radioembolisatie vooral in combinatie met neoadjuvante chemotherapie leidt tot hoge mate van tumorrespons, maar dat de impact op overleving van de patiënt pas zal blijken uit fase III vergelijkende studies.

NICE review

Het nu geldige rapport van de National Intitute of Clinical Excellence (NICE) 'SIR therapy for colorectal metastases in the liver' dateert uit september 2004[65]. Daarnaast is er een rapport uit 2009[66] en wordt er gewerkt aan een revisie[67], waarvan de inhoud al beschikbaar is. Hierin wordt literatuur tot 29 april 2010 betrokken.
In dit laatste rapport wordt op basis van 2 RCT's[62,63], 4 case series[68,69,70,71] en 2 case studies geconcludeerd dat de behandeling redelijk veilig lijkt te zijn en antitumor effect lijkt te hebben. Hoe dit antitumor effect zich vertaalt naar overleving of verbetering van kwaliteit van leven voor de patiënt is nog onduidelijk. Aangeraden wordt dan ook op dit moment nog geen publiek geld te spenderen aan deze behandeling.

Vergelijkende studies

<u>Eerstelijnsbehandeling</u>
De twee RCT's van Gray[62] en Van Hazel et al[63], beide opgenomen in zowel de Cochrane als NICE review, vergelijken de effectiviteit van eenmalig behandeling met Y-90 RE toegevoegd aan CT behandeling, met alleen CT behandeling.
In de studie door Van Hazel et al (2004) bestond het (vergelijkende) CT regime uit systemisch toegediende fluorouracil met leucovorine (5-FU/LV). In deze kleine studie (n=21) werd een significante langere overleving gerapporteerd in de groep waar Y-90 RE aan de behandeling was toegevoegd (29 vs 13 maanden). Ondanks een hoger aantal gevallen graad 3-4 toxiciteit werd geen verschil in kwaliteit van leven gevonden tussen beide behandelgroepen. Er was een significante betere tumorrespons in de groep behandeld met Y-90 RE.
In de studie door Gray et al (2001, n=70) bestond het (vergelijkend) CT regime uit infusie via de arteria hepatica (HAI) met floxuridine (FUDR), een 5-FU analoog. Hier werd geen statistisch significant verschil in overleving tussen beide behandelgroepen gevonden (23 vs 18 maanden). Er werd een hoger aantal gevallen graad 1-2 toxiciteit gevonden in de RE behandelde groep, wat geen verschil in kwaliteit van leven

tussen beide groepen opleverde. Ook de behandeling zelf had geen effect op de gemeten kwaliteit van leven. Er was geen verschil in tumorrespons tussen de behandelgroepen, wel had toevoeging van RE een significant gunstig effect op tijd tot tumorprogressie.
Voor beide studies geldt, dat de gebruikte CT regimes inmiddels niet meer tot de standaard behoren.

Niet-vergelijkende studies

De twee geïncludeerde case series beschrijven effecten van Y-90 RE als monotherapie[72], en als eenmalige aanvulling op HAI met 5-FU[73]. Mediane overlevingen werden gerapporteerd van 9 en 11 maanden respectievelijk en 1- en 2-jaars overleving van 42-48% en 22-18%. Bij beide studies had ½ tot $^{1}/_{3}$ van de patiënten voor aanvang van de behandeling extrahepatische metastasen. Stubbs et al vermelden een mediane overleving in de groep zonder deze metastasen van 21 maanden.

Salvagesetting

Meta-analyse

In de hierboven besproken meta-analyse uitgevoerd door Vente et al[64] wordt in salvagesetting een tumorrespons (CR, PR, inclusief stabiele ziekte) van 79% vermeld. Er zijn geen aparte overlevingsdata van patiënten behandeld in salvagesetting vermeld.

Vergelijkende studies

Hendlisz et al[74] hebben een multicenter gerandomiseerde fase III studie uitgevoerd bij patiënten (n=44) refractair voor CT behandeling. Hierbij werd een combinatietherapie van Y-90 RE met CT (5-FU) vergeleken met CT behandeling alleen.
Er was een significant verschil in tijd tot tumor en lever progressie ten gunste van de Y-90 RE behandelde groep (5 vs 2 maanden). Ook werd er een significant betere controle van ziekte (partiële respons + stabiele ziekte) in de met Y-90 RE behandelde groep gevonden (86 vs 35%).
Een mediane overleving wordt gerapporteerd van 8,7 maanden, zonder verschil tussen beide behandelgroepen.
Daarnaast valt op te merken, dat na afloop van het studieprotocol, patiënten met progressie aanvullende CT en/of RE behandeling hebben ondergaan. Aangezien deze behandelingen van invloed zijn op de overleving, maakt dit de interpretatie van deze overlevingsdata moeilijk. Kwaliteit van leven was niet gemeten.
Het in deze studie gebruikte CT-regime (5-FU) behoort inmiddels niet meer tot de standaard.

Niet vergelijkende studies

Zeven geïncludeerde case series met patiënten in salvagesetting[75,76,77,71,68,78,79] beschrijven de effectiviteit van Y-90 als monotherapie. Hierbij werd in drie studies[75,77,68] (bij een deel van de patiënten) Y-90 RE in de hele lever toegepast, bij de overige studies werd (bi)lobair toegediend.
In de studies wordt een mediane overleving tussen de 8 en15 maanden vermeld. Mulcahy et al[78] rapporteren daarnaast een significant hogere overleving in patiënten met een lage

tumorbelasting (<25%) vergeleken met hoge tumorbelasting (18,7 vs 5,2 maanden), evenals bij tumorrespons vergeleken met geen tumorrespons (23,5 vs 8,5 maanden). Aanwezigheid van extrahepatische metastasen was negatief geassocieerd met overleving (7,9 vs 21 maanden).
Kwaliteit voor en na de behandeling was in één studie in een deel van de patiënten bepaald[77] en leek niet negatief beïnvloed door de behandeling.
Tumorresponsen uitgedrukt als objective response rate (ORR = complete + partiële respons) volgens RECIST en WHO criteria, liggen tussen 24 en 46%.

4.a.1.b. Complicaties

Complicaties algemeen

Radioembolisatie met Yttrium 90 gaat in ongeveer 75% gepaard met verschijnselen van het 'postembolisatie syndroom'. Dit syndroom bestaat uit vermoeidheid, misselijkheid, koorts, buikpijn en/of braken en is van graad 1-2 toxiciteit (gemiddelde ernst). Deze verschijnselen zijn doorgaans van tijdelijke aard.
Complicaties van extrahepatische depositie van microsferen kunnen optreden in maag, duodenum of pancreas. Hieronder vallen cholecystitis, pancreatitis en gastro-intestinale ulcera. Angiografie en preventief emboliseren (coilen) van vaten, kunnen deze complicaties (grotendeels) voorkomen. Gastro-intestinale ulcera worden in 1-2% van de patiënten gezien[75,80].

Een aantal studies zijn uitgevoerd specifiek om bijwerkingen van radioembolisatie in kaart te brengen. Jakobs et al[81] beschrijven bij patiënten in salvagesetting aanwijzingen voor lever fibrose op basis van volumeverandering in de lever. Sangro et al[82] rapporteren geelzucht en ascites bij 20% van de patiënten die Y-90 behandeling van de hele lever hebben ondergaan. Het ging daarbij om een groep patiënten met levertumoren van verschillende origine, deels in eerstelijnsbehandeling. Bij twee patiënten ging dit gepaard met veno-occlusie.

Complicaties colorectale levermetastasen

In de hierboven besproken studies wordt graad 3-4 toxiciteit in combinatie met CT vermeld: enkele gevallen van stralingsgeïndiceerde levercirrose en hepatitis, lever abcessen, gastritis, misselijkheid, diarree, lethargie, acute pancreatitis en bilirubine toxiciteit[62,63,70,78]. Uit enkele studies valt op te maken dat het aantal en de ernst van complicaties met de tijd afneemt[75,76].

4.a.2. Levermetastasen van andere origine

4.a.2.a. Effectiviteit

Resultaten search effectiviteit

De literatuursearch leverde 19 relevante abstracts op. Hiervan werden 10 artikelen uitgesloten wegens andere doelstelling[83,84,85,86,87,82] geen klinische uitkomstmaten[88] en inclusie grotere studies[89,90,91].

Er werden specifieke studies gevonden betreffende neuro-endocriene levermetastasen (NETLM)[11,92,10,93,94], levermetastasen van mammacarcinomen[18,95,96] en levermetastasen van (oculaire) melanomen[13].

Kwaliteit studies

Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses gevonden voor specifiek niet-colorectale levermetastasen. Ook zijn er geen vergelijkende studies gevonden.
Er werden alleen niet-vergelijkende series gevonden van de toepassing van RE bij patiënten die niet meer in aanmerking kwamen voor primaire therapie (salvage-setting). De voor de onderzochte groepen gebruikte inclusiecriteria voor RE en toegepaste therapieën in voortraject zijn divers. De follow-up is vaak van korte duur.

Klinische studies

Niet vergelijkende studies

In 5 studies worden de effecten van Y-90 radioembolisatie bij patiënten met niet reseceerbare neuro-endocriene levermetastasen (NETLM) beschreven.
Vermelde mediane overleving ligt in het algemeen tussen 22 en 36 maanden. De retrospectieve serie van Kennedy et al[10] geeft in een groep van 148 patiënten met niet reseceerbaar NETLM een mediane overleving van 70 maanden aan.
Selectiebias kan bij deze studie echter niet worden uitgesloten.
Als beïnvloedende factoren voor overleving rapporteren de studies de mate van tumorbelasting, tumorgradatie en het al dan niet aanwezig zijn van extrahepatische maligniteiten
Ook de mate van locoregionale respons is mogelijk van invloed op de overleving. De overall ORR (complete + partiële tumorrespons) ligt tussen 40 en 60%.

Drie beoordeelde studies betreffen de behandeling van mammacarcinoom levermetastasen.
Coldwell et al[96] vinden in een retrospectieve serie van 44 patiënten met levermetastasen van mammacarcinoom een tumor respons (ORR) van 47% met een overall mediane overleving van bijna 12 maanden. Ook Jakobs et al[18] zagen bij 30 patiënten een mediane overall overleving van 11,7 maanden. De tumorrespons (ORR) was 61%. De onderzochte groepen met gemetastaseerd mammacarcinoom zijn echter heterogeen van samenstelling.

Er is één studie gevonden die de toepassing van RE bij metastasen van oculaire melanomen onderzoekt. Kennedy et al[13] beschrijven een kleine retrospectieve serie. Overall overleving wordt niet gerapporteerd.

Over de behandeling van levermetastasen van andere origine zijn geen publicaties gevonden.

4.a.2.b. Complicaties

Complicaties

Uit de beoordeelde publicaties is op te maken dat de toepassing van RE bij levermetastasen relatief veilig is. Als complicaties worden de algemene complicaties beschreven als eerder weergegeven in sectie 4.a.1.b.

4.a.3. Primaire levertumoren

4.a.3.a. Effectiviteit

Resultaten search effectiviteit

De literatuursearch leverde 22 relevante abstracts op. Er werden 9 artikelen uitgesloten wegens andere doelstelling[97,98,99,100,101] en inclusie grotere of recentere studies[102,103], specifieke subpopulatie[104,105].

Kwaliteit studies

Er is 1 systematische review[106] en 1 meta-analyse[64] gevonden die ook de toepassing van RE bij primair hepatocellulair carcinoom (HCC) behandelen. De reviews zijn niet gebaseerd op RCT's.
Er zijn er 5 vergelijkende cohort studies gevonden[107,108,109,110,111]. Verder zijn alleen niet-vergelijkende series gevonden[112,113,114,115,116,117].
Behalve in één studie naar de mogelijkheden van RE als brug naar transplantatie[101], is de toepassing van RE beschreven bij patiënten die niet meer in aanmerking kwamen voor primaire therapie (salvage-setting). Eén vergelijkende cohort studie keek specifiek naar de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven[111].
De behandelde groepen zijn niet altijd vergelijkbaar en de follow-up is in het algemeen kort.

Over de toepassing van RE bij intrahepatisch cholangiocarcinoom (ICC) zijn alleen niet vergelijkende studies gevonden[25,118].

<u>Systematische reviews</u>

Meta-analyse

De in de vorige sectie besproken studie door Vente et al[64] liet in de meta-analyse bij HCC patiënten vooral een verschil zien in tumorrespons tussen microsferen op hars of glasbasis (89% vs 78%). Overleving na behandeling met Yttrium-90 radioembolisatie was 7,1-21 maanden. Het was niet mogelijk om mediane overleving te bepalen.
Ook de systematische review van Lau et al[106] rapporteert een mediane overleving tussen de 7 en 21 maanden.

<u>Klinische studies</u>

Vergelijkende studies

Twee studies (Carr et al en Kooby et al)[107,108] vergeleken de effecten van RE met een cohort waarin HCC werd behandeld met TACE. Er werd geen significant verschil gevonden in overleving en tumorrespons.
Bij twee andere studies (Woodall et al en D'Avola et al)[109,110] die RE vergeleken met standaard ondersteunende zorg werd een

significant hogere mediane overleving in de behandelde groep gevonden 13,9 vs 5,2 maanden en 16 vs 8 maanden.

Er is één studie gevonden waarin de kwaliteit van leven als uitkomstmaat voor de Y-90 microsfeer therapie is genomen. Deze studie had een positieve uitkomst voor radioembolisatie vergeleken met TACE[111].

Niet vergelijkende studies

Niet vergelijkende studies over de toepassing van Y-90 RE bij HCC rapporteren vrijwel alleen over de behandeling in salvagesetting.

De mediane overleving varieerde sterk afhankelijk van tumorstadium, ernst van de levercirrose en leverfunctie. Er blijkt een trend naar langere mediane overleving bij patiënten zonder portale vene trombose (PVT) en een betere tumorstagering. In gunstige gevallen varieert de mediane overleving van ruim 15 tot bijna 27 maanden.
De waarde van de overall overleving is daarmee moeilijk te interpreteren omdat deze wordt bepaald door het tumorstadium, ernst van de levercirrose en leverfunctie. Salem[112] vond een significant verschil in mediane overleving tussen patiënten met Child's A (17,2 maanden) en Child's B (7,7 maanden). Ook hier geldt dat overleving langer is bij betere leverfunctie.
De tumorrespons rate in de beoordeelde studies varieert van 24 – 90%.

Er is één prospectieve case serie gepubliceerd over toepassing van een andere radio-isotoop dan Yttrium-90 bij radioembolisatie: Rhenium-188 Transarterial Radionuclide Therapie (TART)[117]. De mediane overleving was bijna 12 maand, met een hogere overleving in responders. De respons rate was 33%.

Over de toepassing van RE bij ICC zijn maar weinig studies gevonden. Het betreft alleen case series. Saxena et al[25] vonden bij 25 patiënten een partiële respons van 24% en een mediane overleving van 9,3maanden. Ibrahim et al[118] vonden in een serie van 24 patiënten een (WHO) partiële respons bij 27% en stabiele ziekte bij 68%. De mediane overall overleving was bijna 15 maanden.

4.a.3.b. Complicaties

Complicaties

Uit de beoordeelde publicaties is op te maken dat de toepassing van RE bij levermaligniteiten veilig is. Als complicaties worden de algemene complicaties beschreven zoals eerder uiteengezet in sectie 4.a.1.b. Hieronder vallen het postembolisatiesyndroom, stralingsgerelateerde bijwerkingen deels door extrahepatische depositie van microsferen.
In vergelijking met TACE lijkt het bijwerkingenprofiel van behandeling met RE gunstiger uit te vallen, hoewel de

incidentie van ernstige toxiciteit gelijk lijkt tussen beide behandelingen[108].

4.b. Standpunten en richtlijnen

Standpunten van kenniscentra

De standpunten van kenniscentra betreffende radioembolisatie bij levermaligniteiten zijn weergegeven in bijlage 7.

Amerikaanse verzekeraar AETNA beschouwt behandeling met intrahepatische microsferen medisch noodzakelijk voor symptoombestrijding bij functionele neuro-endocriene levertumoren (carcinomen en pancreas tumoren), bij niet reseceerbare primaire HCC en colorectale levermetastasen. AETNA beschouwt de behandeling voor alle andere indicaties experimenteel[119].

De Amerikaanse verzekeraar CIGNA beschouwt Yttrium-90 radioembolisatie medisch noodzakelijk voor niet-reseceerbare colorectale levermetastasen, niet-reseceerbare levermetastasen van neuro-endocriene oorsprong en niet-reseceerbare primaire hepatocellulaire carcinomen[120].

In de huidig geldende richtlijn uit 2004 is het standpunt van NICE bij de indicatie niet-reseceerbare colorectale levermetastasen, dat er voldoende bewijs voor de veiligheid van de behandeling lijkt. Wat betreft de werkzaamheid lijkt radioembolisatie te leiden tot verkleining van de tumor. Er is nog onvoldoende bewijs voor winst in overleving en verlichting van symptomen[65].
Op dit moment wordt gewerkt aan een revisie die op het moment van schrijven van dit rapport in de consultatiefase is, maar al wel beschikbaar is. In de gereviseerde versie wordt bovenstaand standpunt aangevuld met de aanbeveling op dit moment nog geen publiek geld te spenderen aan deze behandeling[67].

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2007) beperkt zich in zijn standpunt tot de indicatie primaire HCC: Er bestaat beperkt bewijs afkomstig van case series dat behandeling met Yttrium-90 microsferen in de palliatieve setting kan leiden tot verkleining van de tumor en mogelijk tot levensverlenging. In sommige patiënten kan voldoende tumorreductie worden bereikt voor leverresectie of transplantatie[121].

Het Australische MSAC (Medical Service Advisory Committee) heeft in 2005 de verantwoordelijke minister geadviseerd tijdelijk overheidsfinanciering ter beschikking te stellen voor eerstelijns behandeling met Yttrium-90 SIR-Spheres® in combinatie met systemische chemotherapie (5-FU/LV) bij patiënten met niet-reseceerbare colorectale levermetastasen. Dit onder voorwaarde van datacollectie en rapportage binnen 3 jaar.
MSAC achtte het bewijs onvoldoende voor behandeling van niet-

reseceerbare HCC met SIR-Spheres® en adviseerde hier geen publieke gelden voor ter beschikking te stellen[122].

De Food and Drug Administration (FDA) is een Amerikaanse instantie, die bepaalt of medische technologieën mogen worden toegelaten tot de Amerikaanse markt. Het CVZ wil erop wijzen, dat toelating tot de markt niet moet worden verward met vergoeding.
In 1999 heeft de FDA Humanitarian Device Exemption (HDE) goedkeuring verleend voor gebruik van TheraSpheres® als neoadjuvante therapie voor chirurgie of als behandeling bij niet-reseceerbare HCC[123]. HDE goedkeuring geldt voor technologieën bij aandoeningen die in de VS bij minder dan 4000 patiënten per jaar voorkomen. In deze goedkeuring is geen toetsing van effectiviteit opgenomen[124].
In 2002 heeft de FDA Premarket Approval (PMA) goedkeuring verleend voor gebruik van SIR-Spheres® bij de behandeling van colorectale levermetastasen in combinatie met adjuvante HAI chemotherapie (FUDR)[125].

Richtlijnen

De richtlijnen betreffende radioembolisatie bij lever maligniteiten zijn weergegeven in bijlage 8.

In de CBO richtlijnen voor colorectale levermetastasen uit 2006 wordt gebruik van radioembolisatie niet genoemd. Wel wordt geadviseerd combinatiebehandelingen met chemotherapie alleen binnen onderzoeksverband uit te voeren[1].

De American College of Radiology (ACR) heeft een praktijkrichtlijn voor radioembolisatie met microsfeer brachytherapie voor de behandeling van levermaligniteiten gepubliceerd. Als indicatie wordt gegeven niet-reseceerbare secundaire levermaligniteiten bij patiënten met een goede leverfunctie en levensverwachting van tenminste 3 maanden[126,127].

De richtlijnen van de National Comprehensive Cancer Network (NCCN)® bieden geen consensus over gebruik van radioembolisatie bij chemotherapie refractaire patiënten met overwegend in de lever gelokaliseerde colorectale metastasen. Bij levermetastasen van neuro-endocriene tumoren wordt radioembolisatie als één van de behandelopties genoemd. Daarnaast komen volgens deze richtlijnen patiënten in aanmerking voor embolisatie therapie (waaronder radioembolisatie) bij niet-reseceerbare HCC tumoren, zonder extrahepatische metastasen, die niet in aanmerking komen voor ablatie[128].

In een in 2007 gepubliceerd consensus rapport van het Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium (REBOC), staat dat er voldoende evidence is die de veiligheid en effectiviteit van Yttrium-90 microsfeer therapie bij geselecteerde

patiënten ondersteunt: niet-reseceerbare primaire levercarcinomen of overwegend in de lever aanwezige metastasen, met een levensverwachting van tenminste 3 maanden. Specifiek voor colorectale levermetastasen is radioembolisatie geïndiceerd als monotherapie na falen van eerstelijns chemotherapie, in combinatie met FUDR (floxuridine) tijdens eerstelijns therapie, of in klinisch onderzoek tijdens eerste- en tweedelijns therapie[35].

In een recente update van de Europese ESMO clinical practice guidelines worden resultaten van radioembolisatie met Y-90 microsferen bij inoperabel HCC als 'brug' therapie naar hepatectomie of levertransplantatie of als belangrijkste therapie bij patiënten met een diffuse verspreiding van de tumor in de lever veelbelovend genoemd[20].

4.c. Lopende klinische studies

In Bijlage 9 is een overzicht weergegeven van lopende klinische studies met radioembolisatie[129,130]. Gezien het hoge aantal lopende klinische studies zijn in het overzicht alleen studies opgenomen, waarbij de resultaten mogelijk een toegevoegde waarde hebben aan het huidige bewijs. Dit kunnen zijn studies van vergelijkende opzet, met nieuwere chemotherapie regimes, of met een groter aantal geïncludeerde patiënten. Er werden geen studies vermeld met andere levermetastasen dan colorectaal.

Colorectale levermetastasen

Bij de indicatie colorectale levermetastasen zijn er als eerstelijnsbehandeling twee grote klinische studies gaande waarbij RE in combinatie met de huidig gebruikelijke CT-regimes vergeleken wordt met alleen CT behandeling: irinotecan en oxaliplatine (SIRFOX en FOXFIRE, n= 490 en 450 resp.). Afronding van de SIRFOX studie staat gepland in december 2011.
In een kleine gerandomiseerde studie (n=60) zal de progressie vrije overleving bij RE in combinatie met Cetuximab plus irinotecan worden onderzocht in patiënten in een vergevorderd ziektestadium.
In salvagesetting staat één Fase III vergelijkende studie gepland waarbij RE vergeleken wordt met 5-FU chemotherapie. Onduidelijk zijn de primaire uitkomstmaten, groepsgrootte en verwachte studieduur.
Twee case series zijn gepland, waarvan één van grote omvang (n=500) met als doel tumorrespons en overleving, en één (n=100) waarbij de focus ligt op bepaling van kwaliteit van leven over de tijd.

Primaire levertumoren

Er is één grote lopende gerandomiseerde fase III studie (n=360) waarbij RE wordt vergeleken met behandeling met Sorafenib in vergevorderd stadium HCC. Deze studie zal in 2015 worden afgerond. Tevens is een kleine cohort studie gaande naar de effectiviteit als eerstelijnsbehandeling van RE

plus Sorafenib.
Daarnaast twee kleine (n=28 en120) lopende gerandomiseerde studies waarbij TACE wordt vergeleken met RE. De kleinste studie zal in januari 2011 worden afgerond.

4.d. Conclusie

Lever maligniteiten kennen een hoge mortaliteit. Chirurgische resectie van de tumor is de enige curatieve behandeloptie. Slechts ongeveer 20% van de patiënten komt hiervoor in aanmerking. De gebruikelijke behandeling bestaat dan vaak uit (verschillende regimes van) systemische chemotherapie, met als doel winst in overleving en verbeteren kwaliteit van leven. Een mogelijk nieuwe behandeloptie voor deze groep patiënten is radioembolisatie (RE) met Yttrium-90 geladen microsferen. Deze radioactief geladen microsferen worden toegediend via de leverarterie, waardoor deze vast zullen lopen in het tumorvaatbed. Op deze wijze kan selectief een hoge dosis radioactieve straling worden toegediend aan het tumorweefsel, terwijl gezond leverparenchym hiervan grotendeels gespaard blijft.
Om de (klinische) effectiviteit van Y-90 radioembolisatie bij levermaligniteiten te bepalen is de literatuur in kaart gebracht zowel voor behandeling in eerstelijnssetting, als in salvagesetting als alle andere behandelopties zijn doorlopen. Primaire uitkomstmaten zijn gericht op gezondheidswinst voor de patiënt: winst in overlevingsduur en kwaliteit van leven.

4.d.1. Colorectale levermetastasen

Twee systematische reviews en 3 RCT's zijn gepubliceerd, zowel in eerstelijns- als salvagesetting, die een combinatie-behandeling van RE met zowel systemische als intra-arteriële chemotherapie vergeleken met alleen chemotherapie. Daarnaast werd in een meta-analyse tumorrespons op behandeling beschreven.

Effectiviteit eerstelijns-behandeling

De twee beschikbare RCT's in eerstelijnsbehandeling laten verschillende resultaten zien in overleving bij RE aangevuld op CT behandeling. Alleen in de kleinste studie werd een significante winst in overleving gevonden. In beide studies werd een deel van de patiënten na het studieprotocol in geval van progressie verder behandeld met chemotherapie. Aangezien deze behandeling effect kan hebben op de overleving, is onduidelijk wat de verschillen in data betekenen. Door de afwezigheid van vergelijking in de case series, eventueel met gematchte of historische cohorten, is niet duidelijk hoe de overlevingsuitkomsten in deze studies zich verhouden tot die in patiënten die niet met Y-90 RE behandeld worden.
Ondanks dat in één van beide vergelijkende studies een hoger aantal graad 3-4 toxiciteiten werd gerapporteerd leek RE geen effect te hebben op kwaliteit van leven vergeleken met de gebruikte CT behandeling.

Kwaliteit studies

Bovengenoemde studies waren klein van omvang en verschilden daarnaast in vergelijkende behandeling: systemisch vs intrahepatisch toegediende CT. Ook behoren de gebruikte CT regimes (5-FU en FUDR) niet meer tot de standaard. Nieuwere CT regimes, aangevuld met irinotecan en oxaliplatine, laten een hogere effectiviteit zien. Hiermee is de mogelijke meerwaarde van RE vergeleken of toegevoegd aan deze regimes onduidelijk. Momenteel lopen er 2 grote fase III studies naar effectiviteit RE in combinatie met deze nieuwe regimes
Daarnaast valt op te merken dat in alle studies patiënten-groepen heterogeen waren wat betreft tumorbelasting, aanwezigheid van extrahepatische metastasen en in wijze van toediening (lobair of hele lever) van microsferen.

Op basis van resultaten uit deze studies kan geen conclusie worden getrokken of eerstelijnsbehandeling met Y-90 RE winst oplevert in overleving en kwaliteit van leven voor patiënten met niet-reseceerbare colorectale levermetastasen.

Effectiviteit salvagesetting

Uit de enige RCT in salvagesetting blijkt geen winst in overleving of kwaliteit van leven in de met RE behandelde groep vergeleken met CT behandeling in een CT-refractaire groep patiënten. Ook in deze studie is een deel van de patiënten na het studieprotocol aanvullend behandeld met chemotherapie of radioembolisatie, waardoor onduidelijk is wat het effect van RE op de overleving is geweest.
Verder zijn er (nog) geen studies gepubliceerd met een vergelijkende opzet, of waarbij vergelijking met een gematchte historische controlegroep wordt gemaakt. Hierdoor blijft onduidelijk hoe de gerapporteerde overlevingsdata in deze studies zich verhouden tot die bij patiënten die geen Y-90 RE behandeling hebben ondergaan.
Op basis van deze resultaten kunnen geen conclusies worden getrokken over de klinische effectiviteit van Y-90 RE in salvagesetting bij colorectale levermetastasen.

Uit alle studies, zowel bij eerstelijnsbehandeling als in salvage setting blijkt, dat in een deel van de patiënten (verbetering in) tumorrespons bij behandeling met Y-90 RE gemeten wordt. Onduidelijk is nog hoe deze tumorrespons zich vertaalt in (gezondheids)winst voor de patiënt zoals overlevingsduur en kwaliteit van leven.
Wel zijn er in case series indirecte aanwijzingen dat patiënten met tumorrespons een betere prognose in overleving zouden kunnen hebben dan patiënten zonder deze respons. Daarnaast wordt ook een betere overleving vermeld in patiënten met een lagere tumorbelasting van de lever.

Conclusie	Concluderend kan worden opgemaakt, dat de klinische effectiviteit voor Y-90 RE bij de indicatie colorectale levermetastasen zowel als eerstelijnsbehandeling, als in salvagesetting nog onvoldoende bewezen is. Er zijn nog geen klinische studies gepubliceerd met radioembolisatie met andere radio-isotopen dan Yttrium-90. Het CVZ concludeert dat toepassing van Y-90 radioembolisatie bij de indicatie colorectale levermetastasen in zowel de eerstelijnsbehandeling als in de salvagesetting niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.
Niet conform stand van de wetenschap en praktijk	

4.d.2. Overige levermetastasen

Effectiviteit en kwaliteit studies	Retrospectieve studies met een korte follow-up over de toepassing van RE bij levermetastasen van een variëteit aan primaire tumoren laat een tumorrespons zien. Omdat er geen vergelijkende studies zijn gevonden kunnen er echter geen conclusies worden getrokken over de effectiviteit van RE.
Conclusie	Voor radioembolisatie bij levermetastasen van NET, mammacarcinoom en van oculaire melanomen is de beschikbare informatie uit publicaties (evidence) onvoldoende om de effectiviteit aan te tonen. Het CVZ concludeert dan ook dat toepassing van radioembolisatie bij levermetastasen van NET, mammacarcinoom en van oculaire melanomen niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.
Niet conform stand van de wetenschap en praktijk	

4.d.3. Primaire levertumoren

Effectiviteit salvagesetting HCC	Uit vergelijkende cohortstudies uitgevoerd in salvagesetting blijkt dat, bij patiënten zonder trombose van de portale venen, RE een vergelijkbare overleving geeft als TACE behandeling en een langere overleving dan (palliatieve) ondersteunende behandeling. Uit de literatuur komt naar voren dat de toxiciteit acceptabel is en het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar of beter is vergeleken met TACE. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat in een salvagesetting RE een verbetering van de kwaliteit van leven geeft in vergelijking tot HAI.

Kwaliteit studies	Uit de niet-vergelijkende studies kan worden opgemaakt dat RE veilig toepasbaar lijkt te zijn bij niet-reseceerbaar HCC en een consistent effect heeft op de tumorgroei. Het bewijsmateriaal is beperkt tot niet-gerandomiseerde cohortstudies en studies met historische controlegroepen. Omdat de overleving mede wordt beïnvloed door tumorstadium, leverfunctie en de ernst van levercirrose (Child's classificatie A of B) is het, voor een goede vergelijking tussen groepen, belangrijk dat de studies geen bias bevatten op grond van deze factoren door het gebrek aan voldoende randomisatie. Gezien de opzet van de studies en de consistentie van de case series met betrekking tot de effectivieit van radioembolisatie bij deze indicatie is het voldoende aannemelijk dat in de studies rekening is gehouden met deze prognostische factoren. Hierdoor is het waarschijnlijk dat het gebrek aan randomisatie geen bepalende invloed heeft gehad op de uitkomsten van RE in deze cohortstudies.
Conclusie	Daarmee wordt geconcludeerd, dat er voldoende evidence is voor de toepassing van Y-90 RE in een binnen de salvagesetting afgebakende subgroep. Patiënten met HCC in salvagesetting.
Indicatie	Patiënten zouden in aanmerking komen voor Y-90 radioembolisatie als sprake is van een inoperabel HCC met gunstige tumorstadiëring. Hieronder wordt verstaan een tumorvolume < 70% van het totale levervolume, een acceptabele leverfunctie en algemene conditie en geen portale vene trombose.
HCC bij indicatiestelling conform stand van de wetenschap en praktijk	Het CVZ concludeert dat toepassing van Y-90 radioembolisatie bij primair HCC in salvagesetting met inachtneming van bovenstaande indicatiestelling voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.
Conclusie eerste-lijnsbehandeling HCC	Voor de toepassing van RE als primaire behandeling van HCC is onvoldoende evidence. Een positief effect op de tumorgroei is niet voldoende om aan te tonen dat RE bij HCC ook een positief effect heeft op de overleving. Daarnaast is onvoldoende evidence voor toepassing van andere radio-isotopen dan Yttrium-90 bij radioembolisatie. Het CVZ concludeert dat toepassing van radioembolisatie als primaire behandeling van HCC niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.
Niet conform stand van de wetenschap en praktijk	
Conclusie ICC	Over de toepassing van RE bij ICC zijn alleen case series. Meer bewijsmateriaal is nodig om de waarde van radioembolisatie bij ICC te bepalen. Het CVZ concludeert dan ook dat toepassing van radioembolisatie bij ICC niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.
Niet conform stand van de wetenschap en praktijk	

5. Verantwoord Pakket

Nu radioembolisatie bij primair HCC in salvagesetting conform de stand van de wetenschap en praktijk is, beoordeelt het CVZ in deze paragraaf of er op basis van de overige principes (noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) aanleiding is om de minister te adviseren deze behandeling uit te sluiten of de aanspraak te beperken.
Omdat toepassing van radioembolisatie bij de overige indicaties *niet* conform de stand van de wetenschap en praktijk is bevonden, eindigt hiermee de beoordeling met betrekking tot deze indicaties en zal aan de overige pakketprincipes noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en de uitvoerbaarheid daarmee niet meer worden getoetst. Uitkomsten van toetsing aan deze pakketprincipes kan immers nooit leiden tot wijziging van de uitkomst over de stand van wetenschap en praktijk en daarmee nooit leiden tot verandering van het standpunt dat radioembolisatie bij deze indicaties niet behoort tot de te verzekeren prestaties.

Hieronder zijn de overige pakketprincipes beoordeeld voor de indicatie HCC in salvagesetting.

5.a. Noodzakelijkheid

Rechtvaardigt de ziekte of benodigde zorg een claim op de solidariteit, gegeven de culturele context?

Ziektelast

De noodzakelijkheid betreffende de implementatie van radioembolisatie bij de levermaligniteiten zal in kaart worden gebracht aan de hand van de ziektelast. Ziektelast kan gedefinieerd worden als de relatieve hoeveelheid gezondheid die een persoon verliest gedurende zijn normaal verwachte levensduur als gevolg van een bepaalde aandoening als hiervoor geen behandeling zou plaatsvinden[131].

Het hebben van levermaligniteiten is een zeer ernstige aandoening. Hoewel er geen gerapporteerde cijfers zijn met betrekking tot HCC kan gesteld worden dat het om een grote ziektelast gaat aangezien er geen curatie meer mogelijk, de levensverwachting derhalve kort en de mortaliteit hoog is. Ter vergelijking, voor het hebben van colorectale levermetastasen en levercarcinomen die onvolledig verwijderd zijn of in de preterminale fase bevinden worden ziektelastcijfers van 0,83 gerapporteerd. Ziektelast voor de terminale fase bij deze aandoeningen bedraagt 0,93[132].

Individuele kosten Individuele kosten van eenmalige behandeling met radioembolisatie zonder adjuvante chemotherapie worden geschat op €18000 (inclusief € 12000 per behandeling met de microsferen plus intake, diagnostiek, opname, controlebezoek)[4].

Conclusie Het CVZ is van mening dat radioembolisatie in salvagesetting bij de indicatie inoperabel HCC met gunstige tumorstadiëring (zoals tumorvolume < 70% van het totale levervolume, geen PVT en acceptabele leverfunctie en algemene conditie) een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

5.b. Effectiviteit

De beoordeling van de effectiviteit maakt deel uit van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk, zoals aan bod gekomen in hoofdstuk 4. Het CVZ acht de effectiviteit van radioembolisatie voor de indicatie HCC in salvagesetting aangetoond onder daargenoemde voorwaarden.

5.c. Kosteneffectiviteit

Bij dit pakketprincipe gaat het om gegevens over de verhouding tussen kosten en baten. De vraag hierbij is: is de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel?

Voor het uitvoeren van een economische evaluatie kan gekozen worden uit een drietal analyse technieken:1) een kosten-utiliteitsanalyse (KUA), 2) een kosteneffectiviteits-analyse (KEA), of 3) een kosten-minimalisatieanalyse (KMA)[5].

Literatuursearch Om te achterhalen welke informatie beschikbaar is over de kosteneffectiviteit van radioembolisatie bij levermaligniteiten, heeft het CVZ in november 2010 een relatief brede literatuursearch verricht. De exacte zoektermen en databases staan weergegeven in Bijlage 3. Hierbij werden geen relevante abstracts gevonden. Zoeken in 'related articles' leverde 1 Australisch HTA rapport over radioembolisatie bij de indicatie colorectale levermetastasen op, waarin ook een kosteneffectiviteitsstudie opgenomen was.

Australisch rapport In een rapport opgesteld door de Australische MSAC worden de resultaten weergegeven van een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door de fabrikant van SIR-Spheres®. Deze analyse beperkte zich tot metastasen van colorectale tumoren. Bovendien, omdat de analyse niet gepubliceerd is in een peer-reviewed tijdsschrift, de vergelijkende behandeling niet overeenkomt met de gebruikelijke standaard, en de gegevens

[4] Schatting UMC Utrecht

[5] College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Rapport nummer 25001605. Maart 2006.

gebaseerd zijn op een zeer kleine studie acht het CVZ de analyse uit het rapport niet bruikbaar om een uitspraak te doen over de mogelijke kosteneffectiviteit van radio-embolisatie in de Nederlandse situatie.

Conclusie

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan het CVZ een uitspraak kan doen over de doelmatigheid van de radioembolisatie bij levermaligniteiten.

5.d. Uitvoerbaarheid

Bij dit pakketprincipe bekijkt het CVZ of een nieuwe zorgvorm in het pakket nu en in de toekomst haalbaar en houdbaar is. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: financiële haalbaarheid op macroniveau, administratieve belasting en praktische uitvoerbaarheid.

Budgetimpact

Van de incidentie HCC van 8,3/100000 kan ongeveer uitgegaan worden van ruwweg 25% dat in aanmerking komt voor radioembolisatie (niet resecteerbaar, non-respons chemotherapie of onverdraagzaamheid van chemotherapie). Dit komt neer op ongeveer 350 patienten per jaar[6].

Beschikbare faciliteiten

Limitaties op basis van beschikbare faciliteiten en gespecialiseerde behandelaars zullen er toe leiden dat de maximale marktpenetratie niet bereikt zal worden in de komende drie jaar.
Momenteel is de toepassing mogelijk in het UMC Utrecht waar 20 patiënten per jaar kunnen worden behandeld. Verwacht wordt dat de behandeling kan worden uitgebreid tot 8-12 centra. Hierbij moet rekening gehouden worden met inrichting van deze centra en relevante trainingen. Afhankelijk hiervan kunnen na drie jaar maximaal 160 behandelingen per jaar plaatsvinden.[6]

Conclusie

Uitgaande van een graduele stijging in het aantal behandelingen worden de kosten op macro-niveau geschat op € 1,3 miljoen na één jaar oplopend tot maximaal € 2,9 miljoen per jaar na drie jaar. Verwacht kan worden dat deze kosten in de toekomst verder zullen oplopen afhankelijk van de marktpenetratie van de behandeling. Theoretisch kan dit oplopen tot € 6,3 miljoen per jaar bij maximale marktpenetratie uitgaande van 350 patiënten per jaar.
Omdat radioembolisatie in dit kader in salvagesetting wordt toegepast, is het niet zinvol om een vergelijking te maken met kosten die gepaard zijn met reguliere chemotherapie aangezien deze behandelopties reeds zijn doorlopen en niet effectief genoeg zijn gebleken of te slecht werden verdragen.

[6] Schatting UMC Utrecht

5.e. Reacties raadpleging externe deskundigen

Het concept rapport is ter toetsing voorgelegd aan externe deskundigen op het gebied van leveroncologie, leverchirurgie en interventieradiologie. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ onder andere de volgende wetenschappelijke verenigingen benaderd: Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO), Nederlandse Vereniging voor Maag-, Darm-, Leverartsen (MDL), Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR) en de Nederlandse Vereniging voor Gastro-Intestinale Chirurgie (NVGIC). Hun voorstel van te raadplegen deskundigen is opgevolgd. In totaal hebben 5 inhoudelijk deskundigen het rapport bekeken, waaronder een maag-, darm-, leverarts, oncologisch leverchirurg, de Werkgroep Leverchirurgie behorend bij de NVGIC, een interventie radioloog en een HTA deskundige. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt. Aanvullende opmerkingen met het commentaar van het CVZ worden hieronder weergegeven.

Het dossier wordt door alle deskundigen aangemerkt als volledig, helder beschreven met correcte weergave van de stand van zaken. Daarnaast zijn door de inhoudelijk deskundigen enkele aanvullende opmerken gemaakt.

NVGIC

NVGIC merkt op, dat radioembolisatie nog geen primaire indicatie is voor HCC, wel als secundaire bij irresectabele HCC. Daarnaast wordt toegevoegd dat bij hormoonproducerende, niet-resectabele NET, in ieder geval overwogen moet worden deze behandeling (experimenteel) toe te staan, waarbij dan één centrum wordt aangewezen. Utrecht of Rotterdam worden hiervoor aangemerkt, vanwege de daar aanwezige belangstelling voor NET. Zelfs bij zeldzame tumoren zouden bij goede afspraken in Nederland goede series kunnen worden opgebouwd (voorbeeld: Kwekkeboom et al JMO; > 500 patiënten met levermetastasen van NET). Verder wordt opgemerkt dat RFA als doel heeft de tumor volledig te vernietigen, en niet wordt gezien als inductietherapie.
De Werkgroep Leverchirurgie wil benadrukken dat radioembolisatie bij voorkeur in enkele expertise centra in Nederland in trial verband zou moeten worden uitgevoerd.

MDL

MDL vraagt om in het assessment meer aandacht te geven aan de bijwerkingen in de vergelijkende groep TACE vs Yttrium-radioembolisatie. De therapie wordt gepositioneerd in de palliatieve setting met mogelijk effect op de uitkomstmaat kwaliteit van leven. Het gaat om een zieke en kwetsbare groep patiënten met meestal een ernstige leverziekte. Als de tumor iets kleiner wordt en de nieuwe therapie heeft meer morbiditeit als een standaard TACE bij een patiënt met een beperkte levensduur schieten we ons doel voorbij.

De literatuur over bijwerkingprofielen is opnieuw bekeken. Dit is gedaan met inachtneming van de aanvullende opmerking van de inhoudelijk deskundige namens de NVCO (zie onder) om de Child classificatie als prognostische marker te benoemen in de (vergelijkende) studies.
Radioembolisatie heeft vergeleken met TACE in vergelijkbare patiëntgroepen juist een iets gunstiger toxiciteitsprofiel. Incidentie van ernstige toxiciteit was wel vergelijkbaar tussen de groepen, maar bij TACE waren er meer complicaties[108].

NVCO

NVCO merkt op, dat de plaats van levertransplantatie bij de behandeling van het HCC wat onderbelicht blijft. De essentie is dat HCC meestal voorkomt bij patiënten met levercirrose die veelal geen resectie kunnen ondergaan vanwege hun onderliggende leverziekte.
Gevraagd wordt, de literatuur over radioembolisatie in relatie tot leverresectie en –transplantatie apart te beschrijven.
Voor levertransplantatie geldt bijvoorbeeld dat als bridge naar transplantatie, tumor progressie voorkomen kan worden door een lokale therapie (nu veelvuldig RFA), waarbij curatie van de tumor niet het primaire doel is. Het doel hierbij is progressie van het HCC te voorkomen teneinde de patiënt niet buiten de thans geldende transplantatiecriteria te laten komen.

Aanvulling gemaakt in paragraaf 3.d.1. standaard behandelingsmogelijkheden (pag 9). Echter, de plaats van de behandeling radioembolisatie als brug naar transplantatie of met als doel tumorverkleining te induceren om alsnog chirurgische resectie uit te kunnen voeren, valt buiten de scope van dit assessment.

De onderliggende leverziekte bepaalt in net zo sterke mate (zo niet sterker) de prognose los van het HCC. Bij patienten met cirrose en een HCC spelen (minstens) 2 prognostische factoren een rol: het tumorstadium en de Child classificatie: de impact van de Child classificatie is soms groter dan die van de tumor. Er wordt op aangedrongen de studies over HCC nogmaals te bestuderen en te kijken of de Child classificatie is meegenomen als prognostische marker, danwel vergelijkbaar is in beide groepen.

De literatuur is opnieuw bestudeerd, specifiek op de indeling volgens Child classificatie en vergelijkbaarheid van de onderzochte groepen. In de literatuurtabellen zijn de Child classificaties opgenomen en de vergelijkbaarheid tussen groepen beter benoemd, daar waar deze nog aanvulling nodig had.
In de vergelijkende studies geldt dat de groepen over het algemeen vergelijkbaar zijn qua samenstelling, ook op basis van Child classificatie. In de studies waar dit niet het geval was, stond dit eerder ook al vermeld.

Gevraagd wordt in hoeverre de studies over het effect van RE bij colorectale levermetastasen ook de progressie van metastasen elders benoemen. Radioembolisatie is een lokale therapie, gericht op alleen de lever. Studies rapporteren vaak progressievrije overleving in de lever. Dit is relevant aangezien uitgebreide metastasering in de lever vaak geassocieerd is met metastasen elders. De combinatie van RE met systeem chemotherapie lijkt daarom van groter belang dan RE van de lever alleen. Een dergelijke trial wordt overigens door u ook genoemd in het dossier.

Inderdaad zijn in veel studies, zowel vergelijkend als niet vergelijkend, groepen patiënten geïncludeerd met kleine extrahepatische metastasen. Deze staan vermeld in de literatuurtabellen. In deze studies zijn uitkomstmaten die betrekking hebben op tumorprogressie alleen genoemd met betrekking tot de lever. Hoe de progressie van extrahepatische metastasen verloopt wordt niet vermeld.
Om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van radioembolisatie bij deze groepen patiënten is het dan ook van belang om niet alleen te kijken naar tumorprogressie in de lever, maar juist ook naar meer algemene uitkomstmaten als overall survival en kwaliteit van leven. Deze geven een betere indicatie van het effect van behandeling met RE op algemene ziekteprogressie en mogelijke winst voor de patiënten.

Daarnaast gaat het bij de behandeling in salvagesetting ook om een groep patiënten die onvoldoende reageren op chemotherapie of deze niet verdragen. Voor deze groep patiënten zou systemische chemotherapie dan juist niet geïndiceerd zijn.

De inhoudelijk deskundige geeft een mogelijke “conflict of interest” aan. Hij is zeer actief op het gebied van radiofrequente ablatie (RFA) van levertumoren, zowel tijdens een operatie als percutaan CT geleid. Radioembolisatie zou een rol kunnen spelen bij de behandeling van levertumoren, alhoewel het indicatie gebied tussen RE en RFA niet zo heel duidelijk is. Als voorbeelden worden genoemd, dat RFA bij recidiverende of meerdere levermetastasen meerdere keren kan worden uitgevoerd. Met name voor multiple levertumoren en enkele locaties in de lever, zoals bij de galwegen, lijkt RE aangewezen, aangezien RFA daar niet bij kan komen.
Hij benadrukt echter, dat hij beide behandelmodaliteiten als aanvullend ziet en zeker niet competitief.

NGIR

Inhoudelijk is er geen commentaar op het dossier. Wel wordt aangegeven dat er diverse studies gaande zijn en de NGIR daarmee verwacht dat mogelijk op korte termijn herevaluatie van de beschikbare studieresultaten aan de orde zal zijn.

In de praktijk zullen daarbij de belangrijkste issues de eventuele plaats van radio-embolisatie t.o.v. TACE zijn in de behandeling van HCC en het gebruik van radio-embolisatie als salvage-behandeling bij colorectale levermetastasen.

Naar aanleiding van de hierboven genoemde opmerkingen is opnieuw gekeken naar de conclusie van RE in salvagesetting bij de indicatie HCC, met betrekking tot prognostische factoren en bijwerkingen.

Heroverweging conclusie RE in salvagesetting bij HCC

Prognostische factoren

Het is voldoende aannemelijk dat in de studies rekening is gehouden met prognostische factoren zoals de leverfunctie en ernst van levercirrose (Childs classificatie) bij het beoordelen van de uitkomsten van RE.

In de conclusie over de effectiviteit is expliciet meegenomen dat RE niet moet worden toegepast als sprake is van ongunstige prognostische factoren zoals de mate van levercirrose (Childs classificatie). Beoordeling of in individuele gevallen sprake is van zodanig ongunstige prognostische factoren dat er geen indicatie is voor het palliatief toepassen van RE is aan de zorgaanbieders.

Bijwerkingen

Uit de beoordeelde literatuur komt het algemene beeld naar voren dat de toxiciteit aanvaardbaar is. Het bijwerkingenprofiel van RE is op basis van de literatuur vergelijkbaar met of beter dan dat van TACE. In vergelijking met HAI zijn er aanwijzingen dat RE een gunstiger resultaat heeft op de kwaliteit van leven.

6. Voorlopige conclusie CVZ

Stand van de wetenschap en praktijk

Het CVZ concludeert dat het toepassen van radioembolisatie bij de indicatie colorectale levermetastasen en levermetastasen van mammacarcinomen, NET en oculaire melanomen alsmede HCC anders dan in salvagesetting *niet* conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

Het CVZ oordeelt dat het toepassen van radioembolisatie *wel* conform de stand van de wetenschap en praktijk is bij de indicatie inoperabel HCC met gunstige tumorstadiëring (zoals tumorvolume < 70% van het totale levervolume, geen PVT en acceptabele leverfunctie en algemene conditie).
De beoordeling van de overige pakketcriteria heeft alleen plaatsgevonden voor HCC in salvagesetting aangezien de overige indicaties niet voldoen aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Noodzakelijkheid

Het CVZ is van mening dat radioembolisatie bij HCC in salvagesetting een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

Kosten-effectiviteit

Het CVZ concludeert dat op basis van de huidig beschikbare gegevens geen uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit van radioembolisatie.

Uitvoerbaarheid

Uitgaande van een graduele stijging in het aantal behandelingen worden de kosten op macro-niveau geschat op € 1,3 miljoen na één jaar oplopend tot maximaal € 2,9 miljoen per jaar na drie jaar. Verwacht kan worden dat deze kosten in de toekomst verder zullen oplopen afhankelijk van de marktpenetratie van de behandeling tot een theoretisch maximum van € 6,3 miljoen bij maximale marktpenetratie uitgaande van 350 patiënten per jaar.

Niet expliciet uitsluiten

Ondanks het ontbreken van gegevens over de kosten-effectiviteit van de behandeling ziet het CVZ op basis van de andere principes geen redenen om aan te bevelen radioembolisatie expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties voor patiënten met inoperabel HCC met gunstige tumorstadiëring, toegepast in salvagesetting.

6.a. Risicoverevening

Zorgverzekeraars hebben een acceptatieplicht voor de Zvw. Om te voorkomen dat verzekeraars met veel verzekerden uit risicogroepen (ouderen en chronisch zieken) ten onder gaan in de concurrentiestrijd, bestaat er een systeem van risicoverevening. Daarbij berekent het CVZ hoeveel geld zorgverzekeraars uit het zorgverzekeringsfonds krijgen ter compensatie van de hogere kosten voor hun risicovolle verzekerden. De minister van VWS stelt de verschillende ‘gewichten’ (normbedragen) vast voor de verschillende vereveningscriteria.

Vereveningssystematiek

Om de financiële effecten in het kader van de risicoverevening te benoemen zijn de verschillende risicovereveningscriteria (zoals de kosten naar leeftijd en geslacht) van belang.

Leeftijd/geslacht

Farmacie Kosten Groepen (FKG) en Diagnose Kosten Groepen (DKG) zijn van belang binnen de vereveningssystematiek. Aan de standaardbehandelingen TACE en RF-ablatie zijn geen DKG toegewezen. Er is daarom geen verschuiving of aanpassing binnen de risicovereveningssystematiek nodig.

6.b. Reacties bestuurlijke raadpleging

Voor de bestuurlijke raadpleging is het rapport voorgelegd aan de Orde van Medisch Specialisten, Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO), Nederlandse Vereniging voor Maag-, Darm-, Leverartsen (MDL), Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR), de Nederlandse Vereniging voor Gastro-Intestinale Chirurgie (NVGIC), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Vijf koepels hebben gereageerd; op verzoek van de NPCF heeft de Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) gereageerd.

Reactie ZN

Zorgverzekeraars Nederland vraagt zich af hoe het huidige, voorliggende rapport zich verhoudt tot het rapport van 19 mei 2009, waar het standpunt ingenomen wordt dat de interventies percutane ethanolinjectie (PEI), radiofrequente ablatie (RFA) en trans-arteriële chemo-embolisatie (TACE) bij HCC voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Nu in het huidige rapport gesteld wordt dat radioembolisatie bij HCC in salvagesetting (en niet als eerstelijnsbehandeling) conform stand van de wetenschap en praktijk is, wordt gevraagd een verduidelijking te geven van het onderscheid tussen de behandelmethoden en toegestane indicaties om voor zorgverzekeraars inzichtelijker te maken om vast te stellen of een niet-chirurgische interventie bij HCC al dan niet binnen de aanspraak valt.

Antwoord CVZ

Nu radioembolisatie bij HCC in salvagesetting conform stand van de wetenschap en praktijk is, wil dat niet zeggen dat daarmee de behandelingen PEI, RFA en TACE obsoleet zijn geworden. Het is aan de behandelend arts om, op individueel patiëntniveau, te bepalen op welke (non-chirurgische) behandeling de patiënt redelijkerwijs is aangewezen. De keuze voor radioembolisatie moet voldoen aan de voorwaarden zoals geformuleerd in de conclusie. Ook in het rapport van 19 mei 2009 wordt gesteld dat chirurgische resectie de standaardbehandeling is, maar dat niet iedere patiënt vanwege contra-indicaties hiervoor in aanmerking komt. "De keus voor welke locoregionale behandeling van HCC optimaal is, hangt af van een aantal factoren, zoals tumorgrootte en

lokalisatie. De therapiekeus zal dus vaak individueel bepaald worden. Het arsenaal aan behandelingen waarvoor bewijs van acceptabel niveau aanwezig is bestaat uit PEI, RFA en TACE, eventueel in combinatie"[29](p. 6). Met inachtneming van de in dit rapport gestelde voorwaarden kan radioembolisatie nu aan dit rijtje te verzekeren prestaties worden toegevoegd.

Reactie NFK De Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenorganisaties heeft op verzoek van de NPCF gereageerd.
Het NFK oordeelt positief over opname van radioembolisatie bij primair HCC in salvagesetting in het basispakket. Het NFK pleit, vanuit patiëntenperspectief, echter ook voor opname van radioembolisatie voor colorectale levermetastasen. Dit omdat patiënten hiervoor nu naar het buitenland uitwijken. Zij stellen de vraag of het in het rapport gemaakte onderscheid tussen oorsprong van de levermetastasen wel noodzakelijk is, en of gemeenschappelijke beoordeling van de effectiviteit van radioembolisatie bij levermetastasen (ongeacht de oorsprong) niet tot een sneller antwoord zal leiden.

Antwoord CVZ *In dit rapport is een onderscheid gemaakt in de beoordeling van de effectiviteit van radioembolisatie voor wat betreft de oorsprong van de tumor: primair, gemetastaseerd colorectaal carcinoom en gemetastaseerde carcinomen van andere origine. Dit is noodzakelijk omdat verwacht kan worden dat de verschillende eigenschappen van de oorspronkelijke tumoren effect hebben op de onderzochte uitkomstmaten. Het CVZ toetst of zorg bewezen effectief is (voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'), wat bepalend is of zorg kan worden vergoed vanuit de basisverzekering. Experimentele zorg waarvoor onvoldoende bewijslast is gevonden (en dus niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk') kan niet vanuit de basisverzekering worden vergoed.*

NFU De NFU beperkt haar reactie tot de behandeling van radioembolisatie bij patiënten met colorectale levermetastasen in salvagesetting.
De NFU merkt op, dat opname van de 'tijdelijke DBC' van radioembolisatie bij colorectale levermetastasen, waarvoor de medisch-wetenschappelijke adviesraad (MWAR) van DBC-Onderhoud positief heeft geadviseerd en welk advies is overgenomen door de directie van DBC-Onderhoud, gepaard zal moeten gaan met volledige vergoeding vanuit de basisverzekering door zorgverzekeraars. Dit omdat het anders niet mogelijk is dat de behandeling gedurende deze tijdelijke toelating verder bewezen wordt. Na vier jaar zal dan geëvalueerd moeten worden of radioembolisatie voor deze indicatie in het pakket moet blijven.

Antwoord CVZ *Radioembolisatie bij de indicatie colorectale levermetastasen voldoet volgens het CVZ niet aan het vereiste 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De zorg bij die indicatie behoort daarom niet tot de te verzekeren prestaties van de Zvw.*
Per 1 januari 2012 zal het instrument van voorwaardelijke

toelating tot het te verzekeren basispakket worden geïntroduceerd. De minister krijgt de bevoegdheid om bij ministeriële regeling zorg die niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, toch tijdelijk (voor maximaal 4 jaar) toe te laten tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Uit de toelichting bij de voorgenomen wijziging van de regelgeving blijkt dat de voorwaardelijke toelating per 2012 zal starten als pilot en wel voor dure geneesmiddelen en voor denervatietechnieken bij chronische aspecifieke lage rugklachten. Indien, na afloop van de pilotperiode waarin ervaring met het instrument kan worden opgedaan, besloten wordt het instrument te continueren, zal het CVZ de minister adviseren over welke interventies voor voorwaardelijke toelating in aanmerking komen. De minister besluit hierover.

Radioembolisatie toegepast bij de indicatie colorectale levermetastasen mag dus niet vanuit de basisverzekering worden vergoed. Introductie van een (al dan niet tijdelijke of experimentele) DBC-zorgactiviteit kan daar geen verandering in brengen.

Zoals hiervoor al is gezegd, vindt het CVZ het wel van belang dat er voor radioembolisatie zal worden voorzien in een DBC-zorgactiviteit (een betaaltitel), zodat de wel tot het verzekerde pakket behorende zorg (radioembolisatie bij de indicatie inoperabel HCC) tussen zorgaanbieder en zorgverzekeraar kan worden afgerekend. Het CVZ heeft DBC-Onderhoud hierover geïnformeerd.

Reactie NGIR

Het bestuur van de NGIR stemt in met het positieve oordeel omtrent radioembolisatie bij het HCC in salvagesetting. Het NGIR is echter van mening dat de bewijslast voor de effectiviteit van radioembolisatie bij levermetastasen gelijkwaardig is aan die van het HCC. Tevens meldt de NGIR dat patiënten nu vaak naar het buitenland uitwijken om de behandeling te ondergaan. Om het voorliggende bewijs uit te bouwen en te specificeren, is volgens het NGIR een postieve beoordeling van het CVZ noodzakelijk. De NGIR vraagt het CVZ daarom het negatieve standpunt voor radioembolisatie bij levermetastasen te heroverwegen.

Antwoord CVZ

Het CVZ deelt, niet de mening van het NGIR dat de bewijslast voor colorectale levermetastasen en HCC in salvagesetting gelijkwaardig is. Wanneer er nieuwe informatie beschikbaar komt kan het CVZ overwegen een herbeoordeling uit te voeren en de conclusies zonodig herzien.
Omdat slechts die zorg is toegelaten tot het verzekerde basispakket die voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk', kan uitbouwing en specificeren van het voorliggende bewijs niet als criterium gelden om de behandeling ten laste van het basispakket te financieren. Zie ook het antwoord op de reactie bij NFU.

Reactie NVGIC	De NVGIC verwijst naar de reactie zoals gegegeven in het kader van de inhoudelijke raadpleging (pagina 35). Gepleit wordt voor een DBC voor zowel primaire als secundaire levertumoren.
Antwoord CVZ	*De zorgactiviteit die door DBC-Onderhoud is aangemaakt, zal geen onderscheid maken tussen primaire en secundaire levertumoren en zal dus voor beide indicaties kunnen worden geregistreerd bij de behandeling met radioembolisatie. Op basis van dit rapport zal echter alleen behandeling bij primair HCC met inachtneming van de genoemde voorwaarden onder de te verzekeren prestatie vanuit het basispakket vallen.*

7. Eindoordeel CVZ

HCC in salvagesetting	Het CVZ oordeelt dat het toepassen van radioembolisatie *wel* conform het wettelijk criterium stand van de wetenschap en praktijk is bij de indicatie inoperabel HCC met gunstige tumorstadiëring (zoals tumorvolume < 70% van het totale levervolume, geen PVT en acceptabele leverfunctie en algemene conditie). Toepassen van radioembolisatie bij deze indicatie behoort daarmee tot de te verzekeren prestatie.
Overige indicaties	Het CVZ concludeert dat het toepassen van radioembolisatie bij de indicatie colorectale levermetastasen en levermetastasen van mammacarcinomen, NET en oculaire melanomen alsmede HCC anders dan in salvagesetting *niet* conform de stand van de wetenschap en prijktijk is. Toepassen van radioembolisatie bij deze indicaties behoort daarmee *niet* tot de te verzekeren prestatie.

College voor zorgverzekeringen

Wnd. Voorzitter Raad van Bestuur

dr. A. Boer

Literatuuroverzicht

[1] Mulitdisciplinaire Richtlijn Colorectale Levermetastasen. 2006 Geraadpleegd in Sept. 2010 via http://www.oncoline.nl

[2] Vente MA, Smits ML, Zonnenberg BA. Intra-arteriële radio-embolisatie met yttrium-90-gelabelde microsferen ter behandeling van niet-reseceerbare colorectale levermetastasen. Nederlands Tijdschrift voor Oncologie 2008;5:370-6.

[3] European network for Cancer Registroes (EUCAN). Te raadplegen op http://ww.encr.com.fr

[4] Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. Ca Cancer J Clin 2005;55:74-108.

[5] Vente MA, Smits ML, Zonnenberg BA. Intra-arteriële radio-embolisatie met yttrium-90-gelabelde microsferen ter behandeling van niet-reseceerbare colorectale levermetastasen. Nederlands Tijdschrift voor Oncologie 2008;5:370-6.

[6] Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. Geraadpleegd in oktober 2010 via http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/,

[7] Delaunoit T, Alberts SR, Sargant DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. Ann Oncol. 2005;16:425-9.

[8] Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. BMJ 1993;306:752-5.

[9] Kampman E, Cats A, Nagengast FM. Wat is dikkedarmkanker en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM. 2010. Geraadpleegd in september 2010 via http://www.nationaalkompas.nl

[10] Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. Am J Clin Oncol 2008;31:271-9.

[11] Saxena A, Chua TC, Bester L, et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. Ann Surg 2010;251:910-6.

[12] De Potter P. Hedendaagse behandeling van uveamelanoom. Ned Tijdschr Oncol 2009;6(4):158-64

[13] Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. Cancer Invest 2009;27:682-90.

[14] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26:3063-72.

[15] Mulitdisciplinaire Richtlijnen Carcnoïd tumoren van de tractus digestivus, 2003. Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.oncoline.nl

[16] Warner RP. Carcinoid Cancer Foundation. “A Review of Carcinoid Cancer.” January 2009. Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.carcinoid.org/pcf/docs/review.shtml

[17] Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 2008;87:47-62.

[18] Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. J Vasc Interv Radiol 2008;19:683-90.

[19] De Potter P. Hedendaagse behandeling van uveamelanoom. Ned Tijdschr Oncol 2009;6(4):158-64

[20] Jelic S, Sotiropoulos GC, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010;21:v59-v64.

[21] Zhu AX, El-Khoueiry A, Llovet JM. Accomplishments in 2008 in the management of hepatobiliary cancers. Gastrointest Cancer Res 2009;3:S28-S36.

[22] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. Gastroenterology 2007;132:2557-76.

[23] Multidisciplinaire Richtlijnen Galgangcarcinoom, 2003. Geraadpleegd in otober 2010 via http://www.oncoline.nl

[24] Chung H, Kudo M, Takahashi S, et al. Comparison of three current staging systems for hepatocellular carcinoma: Japan integrated staging score, new Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification, and Tokyo score. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2008;23:445-52.

[25] Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. Ann Surg Oncol 2010;17:484-91.

[26] Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004;22:1209-14.

[27] Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229-37.

[28] Zuckerman DS, Clark JW. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. Cancer 2008;112:1879-91.

[29] CVZ. Verschillende niet-chirurgische locoregionale interventies bij levertumoren zijn een te verzekeren prestatie; RFA nog niet. Diemen, 2009.

[30] Veenendaal L, Rinkes I, Lips C, et al. Liver metastases of neuroendocrine tumours; early reduction of tumour load to improve life expectancy. World Journal of Surgical Oncology 2006;4:35.

[31] King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. Cancer 2008;113:921-9.

[32] CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas. Sorafenib 2010. Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.fk.cvz.nl

[33] CVZ. Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij intrahepatisch cholangio (cellulair) carcinoom (ICC) is geen te verzekeren prestatie meer. Diemen, 2010. Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.cvz.nl

[34] Lau WY, Lai ECH, Leung TWT. Current Role of Selective Internal Irradiation with Yttrium-90 Microspheres in the Management of Hepatocellular Carcinoma: A

Systematic Review. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics In Press, Corrected Proof:

[35] Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:13-23.

[36] Bult W, Vente MAD, Zonnenberg BA, et al. Microsphere radioembolization of liver malignancies: current developments. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009;53:325-35.

[37] Häfeli U. Review: radioactive microspheres for medical application Cleveland clinic foundation, Radiation Oncology Department T28. Geraadpleegd oktober 2010 via. http://www.magneticmicrosphere.com/hafeli_lab/other/Bulte_chapter_2001.pdf

[38] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Journal of the National Cancer Institute 2000;92:205-16.

[39] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 2009;45:228-47.

[40] Allegra C, Blanke C, Buyse M, et al. End-points in advanced colon cancer clinical trials: a review and proposal. J Clin Oncol 2007;25(24):3372-5

[41] Ricke J, Ruhl R, Seidensticker M, et al. Extensive liver-dominant colorectal (CRC) metastases failing multiple lines of systemic chemotherapy treated by 90Y Radioembolisation: a matched-pair analysis. Poster presentation, 11th World Congress of Gastrointestinal Cancer. Ann Oncol. 2009;20(Suppl 6:vi24):Abs. PD-002.

[42] Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. J Vasc Interv Radiol 2009;20:360-7.

[43] Karunanithy N, Gordon F, Hodolic M, et al. Embolization of Hepatic Arterial Branches to Simplify Hepatic Blood Flow Before Yttrium 90 Radioembolization: A Useful Technique in the Presence of Challenging Anatomy. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;aheadofprint:Aug 11.

[44] Flamen P, Vanderlinden B, Delatte P, et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. Phys Med Biol 2008;53:6591-603.

[45] Van den Eynde M, Flamen P, El Nakadi I, et al. Inducing resectability of chemotherapy refractory colorectal liver metastasis by radioembolization with yttrium-90 microspheres. Clin Nucl Med 2008;33:697-9.

[46] Liepe K, Brogsitter C, Leonhard J, et al. Feasibility of high activity rhenium-188-microsphere in hepatic radioembolization. Jpn J Clin Oncol 2007;37:942-50.

[47] Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, et al. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. J Nucl Med 1994;35:1637-44.

[48] Mancini R, Carpanese L, Sciuto R, et al. A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. In Vivo 2006;20:711-4.

[49] Gaba RC, Riaz A, Lewandowski RJ, et al. Safety of yttrium-90 microsphere radioembolization in patients with biliary obstruction. J Vasc Interv Radiol 2010;21:1213-8.

[50] Whitney R, Tatum C, Hahl M, et al. Safety of Hepatic Resection in Metastatic Disease to the Liver After Yttrium-90 Therapy. J Surg Res 2009;aheadofprint:Jun 2.

[51] Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, et al. Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. J Transl Med 2007;5:15.

[52] Omed A, Lawrance JAL, Murphy G, et al. A retrospective analysis of selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 microspheres in patients with unresectable hepatic malignancies. Clin Radiol 2010;65:720-8.

[53] Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1187-95.

[54] Neff R, Abdel-Misih R, Khatri J, et al. The toxicity of liver directed yttrium-90 microspheres in primary and metastatic liver tumors. Cancer Invest 2008;26:173-7.

[55] Stuart JE, Tan B, Myerson RJ, et al. Salvage radioembolization of liver-dominant metastases with a resin-based microsphere: initial outcomes. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1427-33.

[56] Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, et al. Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres. Eur Radiol 2007;17:1320-30.

[57] Rowe BP, Weiner R, Foster J, et al. 90Yttrium microspheres for nonresectable liver cancer: the University of Connecticut Health Center experience. Conn Med 2007;71:523-8.

[58] Lewandowski RJ, Thurston KG, Goin JE, et al. 90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1641-51.

[59] Herba MJ, Thirlwell MP. Radioembolization for hepatic metastases. Semin Oncol 2002;29:152-9.

[60] Chua TC, Bester L, Akther J, et al. Successful right hepatectomy after four treatments of yttrium-90 microspheres (SIR-Spheres) and concomitant FOLFOX as bridging therapy to resection of colorectal liver metastases. Anticancer Res 2010;30:3005-7.

[61] Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD007045.

[62] Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol 2001;12:1711-20.

[63] Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol 2004;88:78-85.

[64] Vente MAD, Wondergem M, van der Tweel I, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. Eur Radiol 2009;19:951-9.

[65] NICE. Selective internal radiation therapy for colorectal metastases in the liver. 2004. Geraadpleegd in Sept. 2010 via http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11125/31173/31173.pdf.

[66] NICE. Interventional procedure overview of selective internal radiation therapy for colorectal metastases in the liver. 2009. Geraadpleegd in Sept. 2010 via http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11125/45831/45831.pdf.

[67] NICE. Interventional procedures overview of selective internal radiation therapy for non-resectable colorectal metastases in the liver. 2010. Geraadpleegd in Sept. 2010 via http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11125/49555/49555.pdf.

[68] Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:412-25.

[69] Atassi B, Bangash AK, Lewandowski RJ, et al. Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres. J Vasc Interv Radiol 2008;19:691-7.

[70] Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM. Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. ANZ J Surg 2006;76:696-703.

[71] Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. Radiology 2008;247:507-15.

[72] Chua TC, Bester L, Saxena A, et al. Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. J Cancer Res Clin Oncol 2010;

[73] Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM. Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. ANZ J Surg 2006;76:696-703.

[74] Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol 2010;28:3687-94.

[75] Cianni R, Urigo C, Notarianni E, et al. Radioembolisation using yttrium 90 (Y-90) in patients affected by unresectable hepatic metastases. Radiol Med 2010;115:619-33.

[76] Evans KA, Richardson MG, Pavlakis N, et al. Survival Outcomes of a Salvage Patient Population after Radioembolization of Hepatic Metastases with Yttrium-90 Microspheres. J Vasc Interv Radiol 2010;aheadofprint:Aug 31.

[77] Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer 2010;103:324-31.

[78] Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. Cancer 2009;115:1849-58.

[79] Cianni R, Urigo C, Notarianni E, et al. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2009;32:1179-86.

[80] Deleporte A, Flamen P, Hendlisz A. State of the art: radiolabeled microspheres treatment for liver malignancies. Expert Opin Pharmacother 2010;11:579-86.

[81] Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, et al. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres. Dig Dis Sci 2008;53:2556-63.

[82] Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. Cancer 2008;112:1538-46.

[83] Smits MLJ, Nijsen JFW, van den Bosch MAAJ, et al. Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with liver metastases: design of the phase I HEPAR trial. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:70.

[84] Sato KT, Omary RA, Takehana C, et al. The role of tumor vascularity in predicting survival after yttrium-90 radioembolization for liver metastases. J Vasc Interv Radiol 2009;20:1564-9.

[85] Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, et al. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres. Dig Dis Sci 2008;53:2556-63.

[86] Miller FH, Keppke AL, Reddy D, et al. Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET. AJR Am J Roentgenol 2007;188:776-83.

[87] Cremonesi M, Ferrari M, Bartolomei M, et al. Radioembolisation with 90Y-microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:2088-96.

[88] Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1494-500.

[89] Kalinowski M, Dressler M, Konig A, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. Digestion 2009;79:137-42.

[90] Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. J Vasc Interv Radiol 2008;19:145-51.

[91] Peynircioglu B, Cil B, Bozkurt F, et al. Radioembolization for the treatment of unresectable liver cancer: initial experience at a single center. Diagn Interv Radiol 2010;16:70-8.

[92] Cao CQ, Yan TD, Bester L, et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. Br J Surg 2010;97:537-43.

[93] King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. Cancer 2008;113:921-9.

[94] Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. Ann Surg 2008;247:1029-35.

[95] Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, et al. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. J Vasc Interv Radiol 2007;18:621-8.

[96] Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW. Use of Yttrium-90 Microspheres in the Treatment of Unresectable Hepatic Metastases From Breast Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2007;69:800-4.

[97] Hamami ME, Poeppel TD, Muller S, et al. SPECT/CT with 99mTc-MAA in radioembolization with 90Y microspheres in patients with hepatocellular cancer. J Nucl Med 2009;50:688-92.

[98] Rhee TK, Naik NK, Deng J, et al. Tumor response after yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of diffusion-weighted functional MR imaging with anatomic MR imaging. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1180-6.

[99] Young JY, Rhee TK, Atassi B, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2007;18:1375-82.

[100] Inarrairaegui M, Martinez-Cuesta A, Rodriguez M, et al. Analysis of prognostic factors after yttrium-90 radioembolization of advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1441-8.

[101] Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. Am J Transplant 2009;9:1920-8.

[102] Garin E, Rolland Y, Boucher E, et al. First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:453-61.

[103] Leong QM, Lai HK, Lo RGH, et al. Radiation dermatitis following radioembolization for hepatocellular carcinoma: a case for prophylactic embolization of a patent falciform artery. J Vasc Interv Radiol 2009;20:833-6.

[104] Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2010;21:1205-12.

[105] Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS, et al. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2010;21:1377-84.

[106] Lau WY, Lai ECH, Leung TWT. Current Role of Selective Internal Irradiation with Yttrium-90 Microspheres in the Management of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics In Press, Corrected Proof:

[107] Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, et al. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. Cancer 2010;116:1305-14.

[108] Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2010;21:224-30.

[109] Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SF, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? J Am Coll Surg 2009;208:375-82.

[110] D'Avola D, Lnarrairaegui M, Bilbao JI, et al. A retrospective comparative analysis of the effect of Y-90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2009;56:1683-8.

[111] Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). Psychooncology 2004;13:73-9.

[112] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology 2010;138:52-64.

[113] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. Hepatology 2008;47:71-81.

[114] Sangro B, Bilbao JI, Inarrairaegui M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. Dig Dis 2009;27:164-9.

[115] Sangro B, Bilbao JI, Boan J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:792-800.

[116] Geschwind JF, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:S194-S205.

[117] Kumar A, Srivastava DN, Chau TT, et al. Inoperable hepatocellular carcinoma: transarterial 188Re HDD-labeled iodized oil for treatment--prospective multicenter clinical trial. Radiology 2007;243:509-19.

[118] Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. Cancer 2008;113:2119-28.

[119] AETNA. Liver Neoplasms - Treatment Approaches. 2010. Geraadpleegd in September 2010 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0268.html.

[120] CIGNA`. Radioembolization with Yttrium-90 (^{90}Y) Microspheres. 2010. Geraadpleegd in September 2010 via http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0081_coveragepositioncriteria_selective_internal_radiation_therapy.pdf.

[121] CADTH. Yttrium-90 Microspheres (TheraSphere® and SIR-Spheres®) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. 2007. Geraadpleegd in September 2010 via http://www.cadth.ca/media/pdf/E0038_TheraSphere_cetap_e.pdf.

[122] MSAC. SIR-Spheres for the treatment of non-resectable liver tumours Assessment report, Canberra, 2005. Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2CDBC3816FDE8D20CA2575AD0082FD8E/$File/1082%20-%20SIR-Spheres%20for%20the%20treatment%20of%20non-resectable%20liver%20tumours%20Summary.pdf

[123] FDA. TheraSphere- P9800. Humanitarian device exemption (HDE). Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.fda.gov

[124] FDA. Humanitarian Device Exemption. Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/HumanitarianDeviceExemption/default.htm

[125] FDA. SIR-Spheres®- P990065. Premarket approval (PMA). Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.fda.gov

[126] American College of Radiology. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. Hepatic malignicies. 2007. Geraadpleegd in September 2010 via http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonInterventionalRadiology/HepaticMalignancy.aspx.

[127] American College of Radiology. ACR-ASTRO-SIR Practice Guideline for radioembolization with microsphere brachytherapy device (RMDB) for treatment of liver malignancies. 2008. Geraadpleegd in oktober 2010 via http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/ro/RMBD.aspx

[128] NCCN®. NCCN GUIDELINES™ Clinical Guidelines in Oncology™. © National Comprehensive Cancer Network, 2010. Geraadpleegd oktober 2010 via http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

[129] Clinical Trials. Geraadpleegd in november 2010 via http://www.clinicaltrials.gov

[130] Current Controlled Trials, *meta*Register ofcontrolled trials (mRCT), ISRCTN register. Geraadpleegd in november 2010 via http://www.controlled-trials.com

[131] College voor Zorgverzekeringen. Pakketbeheer in de praktijk 2. Diemen, 2009

[132] Stouthard MEA, Essink-Bot M-L, Bonsel GJ, on behalf of the Dutch Disability Weights Group. Disability weights for diseases: a modified protocol and results for a Western European region. *Eur J Public Health.* 2000;10:24–30.

Bijlage 1: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen vergelijkende trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Bijlage 2: Doorzochte databases en websites van organisaties

Database	**URL**
Medline via Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?holding=inlcvzlib
Embase Drugs and Pharmacology	http://web5s.silverplatter.com/webspirs/start.ws
Cochrane library	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0
DARE	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE
TRIP-database	http://www.tripdatabase.com
INAHTA	http://www.inahta.org/

Instantie	**URL**
AETNA	http://www.aetna.com/cpb/cpb_alpha.html
CBO	http://www.cbo.nl/home_html
Centers for Medicare and Medicaid Services	http://www.cms.hhs.gov/center/coverage.asp
CIGNA	http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/index.html
DIMDI	http://www.dimdi.de/dynamic/de/hta/db/index.htm
FDA	http://www.fda.gov/
G-BA	http://www.g-ba.de/informationen/
Gezondheidsraad	http://www.gr.nl/index.php
IQWIG	http://www.iqwig.de/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
NICE	http://www.nice.org.uk/
OHTAC	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_mn.html
Regence Group	http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/index.html

Lopende klinische studies	**URL**
Clinical trials	http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/w2b?JServSessionIdcs_current=a5j9yzk86e

Bijlage 3: Literatuursearches

Radioembolisatie en colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 17 september 2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed) en Cochrane Library
  - **Zoektermen: (**intra-hepatic microspheres OR radioembolisation OR radioembolization) OR ("selective internal radiation therapy" OR SIRT) AND colorectal

Radioembolisatie en colorectale levermetastasen

- **Searchdatum:** 22 september 2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)
  - **Zoektermen:** ("Yttrium 90" OR 90Y) AND (colorectal OR liver OR hepato* OR hepati*)
    Filter: (in process[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb])

Zoektermen: ("Yttrium Radioisotopes"[Substance Name]) AND "Liver Neoplasms"[MAJR]

Referentie	Geïncludeerd	Reden van exclusie
Systematische reviews en meta-analyses		
1. Vente MAD, Wondergem M, van der Tweel I, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. Eur Radiol 2009;19:951-9.	X	
2. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD007045.	X	
Klinische studies/ RCT's		
1. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol 2010;28:3687-94.	X	
2. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol 2004;88:78-85.	X	
3. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres® plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol 2001;12:1711-20.	X	
Klinische studies/ vergelijkend		
1. Ricke J, Ruhl R, Seidensticker M, et al. Extensive liver-dominant colorectal (CRC) metastases failing multiple lines of systemic chemotherapy treated by 90Y Radioembolisation: a matched-pair analysis. Poster presentation, 11th World Congress of Gastrointestinal Cancer. Ann Oncol. 2009;20(Suppl 6:vi24):Abs. PD-002.		Niet peer-reviewed
2. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. J Vasc Interv Radiol 2009;20:360-7.		Vergelijkende behandeling geen standaard
Klinische studies/ overig		
1. Chua TC, Bester L, Saxena A, et al. Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. J Cancer Res Clin Oncol 2010;	X	
2. Evans KA, Richardson MG, Pavlakis N, et al. Survival Outcomes of a Salvage Patient Population after Radioembolization of Hepatic Metastases with Yttrium-90 Microspheres. J Vasc Interv Radiol 2010;aheadofprint:Aug 31.	X	
3. Dunfee BL, Riaz A, Lewandowski RJ, et al. Yttrium-90 radioembolization for liver malignancies: prognostic factors associated with survival. J Vasc Interv Radiol 2010;21:90-5.	X	
4. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer 2010;103:324-31.	X	

5. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, et al. Radioembolisation using yttrium 90 (Y-90) in patients affected by unresectable hepatic metastases. Radiol Med 2010;115:619-33.	X	
6. Gaba RC, Riaz A, Lewandowski RJ, et al. Safety of yttrium-90 microsphere radioembolization in patients with biliary obstruction. J Vasc Interv Radiol 2010;21:1213-8.		Onderzoek in kleine subpopulatie
7. Karunanithy N, Gordon F, Hodolic M, et al. Embolization of Hepatic Arterial Branches to Simplify Hepatic Blood Flow Before Yttrium 90 Radioembolization: A Useful Technique in the Presence of Challenging Anatomy. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;aheadofprint:Aug 11.		Ander doel: onderzoeken andere wijze embolisatie
8. Omed A, Lawrance JAL, Murphy G, et al. A retrospective analysis of selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 microspheres in patients with unresectable hepatic malignancies. Clin Radiol 2010;65:720-8.		Heterogene groep. Grotere studies geïncludeerd
9. Chua TC, Bester L, Akther J, et al. Successful right hepatectomy after four treatments of yttrium-90 microspheres (SIR-Spheres®) and concomitant FOLFOX as bridging therapy to resection of colorectal liver metastases. Anticancer Res 2010;30:3005-7.		Case report
10. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, et al. Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres® for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2009;32:1179-86.	X	
11. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. Cancer 2009;115:1849-58.	X	
12. Whitney R, Tatum C, Hahl M, et al. Safety of Hepatic Resection in Metastatic Disease to the Liver After Yttrium-90 Therapy. J Surg Res 2009;aheadofprint:Jun 2.		Focus op kleine groep voor resectie
13. Flamen P, Vanderlinden B, Delatte P, et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. Phys Med Biol 2008;53:6591-603.		Ander doel: evaluatie metabole respons
14. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1187-95.		Kleine heterogene groep. Grotere studies geïncludeerd
15. Neff R, Abdel-Misih R, Khatri J, et al. The toxicity of liver directed yttrium-90 microspheres in primary and metastatic liver tumors. Cancer Invest 2008;26:173-7.		Kleine, heterogene groep. Grotere studies geïncludeerd
16. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. Radiology 2008;247:507-15.	X	
17. Stuart JE, Tan B, Myerson RJ, et al. Salvage radioembolization of liver-dominant metastases with a resin-based microsphere: initial outcomes. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1427-33.		Grotere studies geïncludeerd
18. Van den Eynde M, Flamen P, El Nakadi I, et al. Inducing resectability of chemotherapy refractory colorectal liver metastasis by radioembolization with yttrium-90 microspheres. Clin Nucl Med 2008;33:697-9.		Ander doel: reseceerbaar maken tumor
19. Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, et al. Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. J Transl Med 2007;5:15.		Geen klinische uitkomstmaten
20. Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, et al. Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres. Eur Radiol 2007;17:1320-30.		Grotere studies geïncludeerd
21. Liepe K, Brogsitter C, Leonhard J, et al. Feasibility of high activity rhenium-188-microsphere in hepatic radioembolization. Jpn J Clin Oncol 2007;37:942-50.		Feasibility studie andere radio-isotoop.
22. Rowe BP, Weiner R, Foster J, et al. 90Yttrium microspheres for nonresectable liver cancer: the University of Connecticut Health Center experience. Conn Med 2007;71:523-8.		Grotere studies geïncludeerd
23. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:412-25.	X	

24. Mancini R, Carpanese L, Sciuto R, et al. A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90yttrium SIR-Spheres® in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: preliminary results on toxicity and response rates. In Vivo 2006;20:711-4.		Identieke patiëntengroep als Cosimelli (2010)
25. Lewandowski RJ, Thurston KG, Goin JE, et al. 90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1641-51.		Vergelijking PET-CT scan. Grotere studies geïncludeerd
26. Herba MJ, Thirlwell MP. Radioembolization for hepatic metastases. Semin Oncol 2002;29:152-9.		Grotere studies geïncludeerd
27. Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, et al. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. J Nucl Med 1994;35:1637-44.		Ander doel: doseringsstudie

Bredere search naar **Radioembolisatie** bij **levermetastasen en primaire levertumoren**

- **Searchdatum:** 17 september 2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed) en Cochrane Library
- **Zoektermen:** ((intra-hepatic microspheres OR radioembolisation OR radioembolization) AND (liver OR hepato*))

Bredere search naar **Radioembolisatie** bij **levermetastasen en primaire levertumoren**

- **Searchdatum:** 22 september 2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)
    - **Zoektermen:** ("Yttrium 90" OR 90Y) AND (colorectal OR liver OR hepato* OR hepati*)
      Filter: (in process[sb] OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb])
    - **Zoektermen:** ("Yttrium Radioisotopes"[Substance Name]) AND "Liver Neoplasms"[MAJR]

Levermetastasen, overig		
Referentie	**Geïncludeerd**	**Reden van exclusie**
Klinische studies/ niet vergelijkend		
1. Cao CQ, Yan TD, Bester L, et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. Br J Surg 2010;97:537-43.	X	
2. Smits MLJ, Nijsen JFW, van den Bosch MAAJ, et al. Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with liver metastases: design of the phase I HEPAR trial. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:70.		Evaluatie dose-escalation protocol Holmium
3. Kalinowski M, Dressler M, Konig A, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. Digestion 2009;79:137-42.		Grotere studies geïncludeerd
4. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1494-500.		Geen klinische uitkomsten gerapporteerd
5. Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. Cancer Invest 2009;27:682-90.	X	
6. Sato KT, Omary RA, Takehana C, et al. The role of tumor vascularity in predicting survival after yttrium-90 radioembolization for liver metastases. J Vasc Interv Radiol 2009;20:1564-9.		Ander doel: rol vascularisatie op uitkomst
7. Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, et al. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres. Dig Dis Sci 2008;53:2556-63.		Geen effectiviteit, alleen bijwerkingen
8. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. Am J Clin Oncol 2008;31:271-9.	X	
9. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. Cancer 2008;113:921-9.	X	

10. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. Ann Surg 2008;247:1029-35.	X	
11. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, et al. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. J Vasc Interv Radiol 2007;18:621-8.	X	
12. Miller FH, Keppke AL, Reddy D, et al. Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET. AJR Am J Roentgenol 2007;188:776-83.		Ander doel: vergelijken verschillende responscriteria
13. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW. Use of Yttrium-90 Microspheres in the Treatment of Unresectable Hepatic Metastases From Breast Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2007;69:800-4.	X	
14. Saxena A, Chua TC, Bester L, et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. Ann Surg 2010;251:910-6.	X	
15. Peynircioglu B, Cil B, Bozkurt F, et al. Radioembolization for the treatment of unresectable liver cancer: initial experience at a single center. Diagn Interv Radiol 2010;16:70-8.		Grotere studies geïncludeerd
16. Cremonesi M, Ferrari M, Bartolomei M, et al. Radioembolisation with 90Y-microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:2088-96.		Doseringsstudie geen klinische uitkomstmaten
17. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. J Vasc Interv Radiol 2008;19:683-90.	X	
18. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. Cancer 2008;112:1538-46.		Ander doel: risicofactoren bijwerkingen
19. Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. J Vasc Interv Radiol 2008;19:145-51.		Grotere studies geïncludeerd

Primaire levertumoren		
Referentie	**Geïncludeerd**	**Reden van exclusie**
Meta-analyse		
1. Lau WY, Lai ECH, Leung TWT. Current Role of Selective Internal Irradiation with Yttrium-90 Microspheres in the Management of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics In Press, Corrected Proof	X	
Klinische studies/ vergelijkend		
1. Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SF, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? J Am Coll Surg 2009;208:375-82.	X	
2. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2010;21:224-30.	X	
3. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, et al. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. Cancer 2010;116:1305-14.	X	
4. D'Avola D, Lnarrairaegui M, Bilbao JI, et al. A retrospective comparative analysis of the effect of Y-90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2009;56:1683-8.	X	
5. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. Am J Transplant 2009;9:1920-8.		Doel is tumor verkleinen voor resectie

6. Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). Psychooncology 2004;13:73-9.	X	
Klinische studies/ overig		
1. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. Gastroenterology 2010;138:52-64.	X	
2. Inarrairaegui M, Martinez-Cuesta A, Rodriguez M, et al. Analysis of prognostic factors after yttrium-90 radioembolization of advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:1441-8.		Ander doel: analyseren prognostische factoren
3. Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2010;21:1205-12.		Andere doelgroep
4. Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. Ann Surg Oncol 2010;17:484-91.	X	
5. Garin E, Rolland Y, Boucher E, et al. First experience of hepatic radioembolization using microspheres labelled with yttrium-90 (TheraSphere): practical aspects concerning its implementation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:453-61.		Grotere studies geïncludeerd
6. Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS, et al. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2010;21:1377-84.		Andere doelgroep
7. Leong QM, Lai HK, Lo RGH, et al. Radiation dermatitis following radioembolization for hepatocellular carcinoma: a case for prophylactic embolization of a patent falciform artery. J Vasc Interv Radiol 2009;20:833-6.		Case report
8. Hamami ME, Poeppel TD, Muller S, et al. SPECT/CT with 99mTc-MAA in radioembolization with 90Y microspheres in patients with hepatocellular cancer. J Nucl Med 2009;50:688-92.		Evaluatie andere techniek beeldvorming shunting
9. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. Cancer 2008;113:2119-28.	X	
10. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. Hepatology 2008;47:71-81.	X	
11. Rhee TK, Naik NK, Deng J, et al. Tumor response after yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of diffusion-weighted functional MR imaging with anatomic MR imaging. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1180-6.		Testen andere beeldvormende techniek
12. Young JY, Rhee TK, Atassi B, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2007;18:1375-82.		Ander doel: bepalen asso-ciatie straling en toxiciteit
13. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:792-800.	X	
14. Kumar A, Srivastava DN, Chau TT, et al. Inoperable hepatocellular carcinoma: transarterial 188Re HDD-labeled iodized oil for treatment--prospective multicenter clinical trial. Radiology 2007;243:509-19.	X	
15. Geschwind JF, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:S194-S205.	X	

- **Kosteneffectiviteit**
- **Searchdatum:** 2 november 2010
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE, CRD Database
- **Zoektermen :**
    - **Pubmed:**
      ("Yttrium 90" OR 90Y) AND (colorectal OR liver OR hepatocellular* OR hepatic*) AND ("cost-effective*" OR "cost-utility" OR "cost-minimisation" OR "cost-minimization" OR cost OR economic*)

      (intra-hepatic microspheres OR radioembolisation OR radioembolization OR “selective internal radiation therapy” OR SIRT) AND ("cost-effective*" OR "cost effective*" OR "cost-utility" OR "cost-minimisation" OR "cost-minimization" OR cost OR economic*)
    - **EMBASE:**
      'yttrium 90'/exp OR '90y'/exp AND (colorectal OR 'liver'/exp OR hepatocellular* OR hepatic*) AND ('cost-effective' OR 'cost-effectiveness'/exp OR 'cost-utility'/exp OR 'cost-minimisation' OR 'cost-minimization'/exp OR 'cost'/exp OR economic*)

      'intra hepatic' AND microspheres OR radioembolisation OR radioembolization OR 'selective internal radiation therapy' OR sirt AND ('cost-effective' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-utility' OR 'cost-minimisation' OR 'cost-minimization' OR cost OR economic*)

- **CRD Database:** Yttrium-90 OR radioembolization OR SIRT

Bijlage 4: Overzicht kenmerken studies colorectale levermetastasen

4.a. Studies eerstelijnsbehandeling

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Design	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
NICE review (2010)[67]	Systematische review Doel is bepalen veiligheid en werkzaamheid/ effectiviteit van SIRT met of zonder combinatie met chemotherapie.	Literatuursearch tot 29 april 2010. Geïncludeerde RCT's: Gray (2001)[62], Van Hazel (2004)[63] Case series: Kennedy (2006)[68], Atassi (2008)[69], Stubbs (2006)[73], Sato (2008)[71] en 2 case studies Totaal 547 ptn geïncludeerd	Review peer-reviewed literatuur waarin veiligheid en werkzaamheid beschreven worden van SIRT bij ptn met niet reseceerbare colorectale levermetastasen.	**Overleving** Mediane OS gerapporteerd in RCT's (Hazel) 29,4 mnd SIRT+CT vs 12,8 mnd CT (Gray) 23,5 mnd SIRT +HAI CT vs 18,4 HAI CT niet significant Case series rapporteren mediane OS van 4,5-15 mnd, afhankelijk van mate van tumorrespons. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons Beide RCT's laten grotere (statistisch significant) tumorrespons zien bij met SIRT behandelde groep, vergeleken met controle groep. Vermelde tumorrespons SIRT na 3-6 mnd: Complete respons 0-6% partiële respons 36-73% Stabiele ziekte 20- 55% Progressie 6-22% Kwaliteit van leven. RCT's laten geen verschil zien in KvL tussen wel/geen SIRT behandeling. Toxiciteit en complicaties Eén RCT laat gelijke toxiciteit zien in beide groepen (Gray), de ander hoger aantal graad 3-4 in de SIRT behandelde groep zonder statistische analyse (Hazel).	Geen onderscheid gemaakt tussen studies naar 1e, 2e lijns behandeling of salvagesetting. Case series hebben alle n>50. Tumorrespons en kwaliteit van leven volgens verschillende methoden bepaald Merendeel van de complicaties gemeten in case series. Onduidelijk of deze tumor- of behandeling gerelateerd zijn. Conclusie: onvoldoende bewijs effectiviteit en kosteneffectiviteit SIRT. Aangeraden wordt geen publieke gelden te besteden aan deze behandeling. Wel valt uit de data op te maken dat de behandeling relatief veilig is en antitumor effect lijkt te hebben. Onduidelijk blijft hoe zich dit vertaalt naar overleving en verbetering kwaliteit van leven voor de patiënt.	Gebaseerd op B,C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Design	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
				Atassi (2008) laat 37% (a)symptomatische toxiciteit zien in 32% van de ptn Complicaties: buikpijn, vermoeidheid, misselijkheid, geelzucht, diarree, maagzweren, complicaties gerelateerd aan de galgangen.		
Townsend et al (2009)[61] Cochrane review.	Systematische review Primair doel: bepalen impact SIRT op progressievrije overleving. Secundair: bepalen effect SIRT op algehele overleving, tumorrespons, kwaliteit van leven, toxiciteit	Studies Gray (2001)[62] en Van Hazel (2004)[63] geïncludeerd. Patiënten met niet-reseceerbare colorectale levermetastasen Aantal geïncludeerde ptn: N= 63 en 21 resp. Follow-up 5 jaar.	Review resultaten uitsluitend van vergelijkende studies: - SIRT als 1e, 2e of 3e lijnsbehandeling in combinatie met CT vs CT alleen (zowel systemisch als HAC) - SIRT als salvagesetting vs best supportive care. - SIRT als 1e lijnsbehandeling met neo-adj CT vs neo-adj CT alleen.	**Overleving** Mediane PFS, mediane OS, 1 jr, 2jr, 5 jr overleving. Voor gehele groep, als ook berekend voor subgroep zonder extrahepatische meta's. Van Hazel et al Gehele groep (SIRT + CT vs CT): 11 vs 5 mnd; 29 vs 12 mnd; 82% vs 50%; 64% vs 20%; 0% vs 0% Subgroep (SIRT +CT vs CT) 19 vs 5 mnd; 32 vs 14 mnd; 78% vs 67%; 67% vs 33%; 0% vs 0% Verschillen in PFS en OS waren significant. Additie van SIRT heeft voordeel op overleving, maar groepen waren te klein voor definitieve conclusie. Gray et al Gehele groep (SIRT + CT vs CT): 7 vs 6 mnd; 18 vs 16 mnd; 71% vs 61%; 37% vs29%; 6% vs 0% Subgroep (SIRT + CT vs CT): 3 vs 4 mnd; 14 vs 16 mnd; 63% vs 64%; 50% vs 21%; 13% vs 0% Geen statistisch verschil in survival tussen beide groepen. **Andere uitkomstmaten** Tumor response (RECIST criteria). Van Hazel	Auteurs Cochrane concluderen: - conflicterende uitkomsten tussen beide studies: wel/geen verschil in (progressie vrije) overleving, wel/geen toename toxiciteit. Zowel bij totale groep, als ptn met meta's alleen in de lever. - Oud regime CT gebruikt in studies - Voor definitieve uitspraak voor eerste behandelkeuze zijn goede fase III RCT's nodig met huidige CT regimes, die een hogere effectiviteit hebben. Voor salvagesetting dient er een betere focus op KvL te zijn.	Gebaseerd op B,C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Design	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
				Gehele groep: 73%/0%; subgroep 78%/0% Gray Gehele groep 37%/14%; subgroep 25%/14% In beide studies significant verbetering in tumorrespons in SIRT behandelde groep. Toxiciteit Gray – geen verschil tussen de behandelingen. Van Hazel - Toename vergeleken bij CT alleen. Kwaliteit van Leven Bepaald op baseline en na 3 mnd. Verschillende tests gebruikt tussen studies. Geen verschil tussen behandelgroepen. Van Hazel geen bepaling van impact van behandeling zelf.		
Vente 2009[64]	Meta-analyse Doel is bepalen effectiviteit RE therapie bij HCC en lever mCRC. Alleen studies geïncludeerd die rapporteren over tumorrespons of overleving.	Literatuursearch tot mei 2008 Ptn met primaire (HCC) of secundaire levermaligniteiten (mCRC). Totaal 30 studies geïncludeerd met N=1217 ptn, waarvan n=792 mCRC en n=425 HCC Gemiddelde follow-up niet vermeld.	RE met Yttrium90 geladen hars of glas microsferen, eventueel in combinatie met CT. Onderscheid gemaakt tussen: mCRC/HCC, 1e-lijns of salvage-behandeling, hars/glas microsfeer (alleen bij HCC), en CT regime	**Overleving** Mediane OS in gehele groep mCRC na RE varieerde van 6,7-17 mnd Niet mogelijk om statistisch gemiddelde te bepalen. **Overige uitkomstmaten** Tumorrespons. Voor onderlinge vergelijking van studies “Any Respons” (AR) gehanteerd: complete + partiële respons + stabiele ziekte. 1e-lijns therapie – AR in 79% van de ptn Salvage setting - AR in 91% van de ptn. Complicaties Voornamelijk door depositie microsferen in andere organen, te voorkomen door goede screening, training, en blokkeren vaatverbindingen naar andere organen. (maag)zweervorming, gastritis, cholecystitis,	Auteurs merken op dat er veel verschillende tumorrespons-criteria worden gehanteerd tussen studies. Geen verschil in tumorrespons bij gebruik nieuwere generatie neoadjuvante CT (FOLFOX, FOLFIRI), vergeleken met de oude generatie (5-FU/LV). Niet vermeld op welk tijdstip na behandeling tumorrespons is bepaald. Auteurs concluderen dat RE met Y-90, vooral in combinatie met neoadjuvante CT, leidt tot hoge tumorrespons.	Gebaseerd op B,C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Design	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
				pancreatitis, stralingspneumonitis.		
Van Hazel (2004)[63]	RCT Doel: vergelijken respons rate en toxiciteit bij eenmalige behandeling 90Y-RE toegevoegd aan standaard CT regime.	Ptn met geavanceerde hepatische en extrahepatische mCRC. Geen eerdere CT behandeling ondergaan. N=21 Gemiddelde follow-up niet vermeld	SIRT + CT (FU/LV) vs CT (FU/LV) Yttrium-90 geladen hars microsferen, Enkele toediening. CT dosering in SIRT groep lager dan CT groep.	**Overleving** Mediane OS (SIRT+CT vs CT): 29,4 vs 12,8 mnd (HR - 0,33; 95%CI - 0,12-0,91) p=0,025 Mediane PFS 11,5 vs 4,6 mnd (HR 0,23; 95%CI – 0,08-0,68) Meer specifiek, zie beschrijving Cochrane review boven. **Andere uitkomstmaten** Significant verschil mediane tijd tot progressie ziekte (SIRT+CT vs CT) 18,6 vs 3,6 mnd. Significant verschil ORR (= complete+partiële respons) (SIRT+CT vs CT) 73% vs 0%. Tumor respons (RECIST) na 3 mnd (SIRT+CT vs CT) Complete respons 0%-0%; Partiële respons 73% vs 0% ; Stable disease 27% vs 60% ; Progressie 0% vs 40% Toxiciteit en complicaties in SIRT groep In SIRT groep meer aantallen graad 3-4 toxiciteit dan CT groep: 13 vs 5. Oa: granulocytopenie, misselijkheid, gastritis, diarree, tijdelijke buikpijn (36%), lever abces (9%), stralinggeïnduceerde levercirrose (9%). Kwaliteit van Leven Geen verschil in kwaliteit van leven tussen beide groepen. Onduidelijk volgens welke methode bepaald. Geen bepaling impact van de behandeling	Ouder regime CT gebruikt. Nieuwe regimes (FOLFOX/FOLFIRI) laten hogere effectiviteit zien. Heterogene groep; verschillende ziektestadia (extrahepatische meta's). 2 ptn uit CT groep andere therapie gekregen en voor 1e evaluatie overleden. Kleine omvang groep. Daardoor niet mogelijk definitieve conclusie te trekken oa. omtrent overleving. Deel ptn kreeg na ziekteprogressie verdere behandeling, waaronder CT. Deze behandelingen hebben effect op overleving. Daardoor moeilijk OS resultaten tussen groepen te interpreteren. Groep SIRT+CT meer cycli met CT behandeling gehad, dan CT groep alleen.	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Design	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Gray (2001)[62]	RCT	Ptn met niet-reseceerbare colorectale metastasen uitsluitend in de lever. Ptn met eerdere CT behandeling geïncludeerd. N= 70 Follow-up minstens 3,5 jaar	Y-90 RE + HAC (FUDR) vs HAC (FUDR) Hars microsferen Enkele toediening RE.	**Overleving** 1, 2, 3 en 5 jaars overleving (SIRT+HAC vs HAC) 72% vs 68%; 39% vs 20%; 17% vs 6%; 3,5% vs 0% Gemiddelde overleving (SIRT+HAC vs HAC) 23,5 vs 18,4 mnd (HR – 1,41 95%CI 0,86-2,34) Statistisch geen verschil in overleving tussen behandelgroepen **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (PR - >50 afname in volume en oppervlak) SIRT+HAC vs HAC CR 6% vs 0%; PR 39% vs 18%; SD 36% vs 38%; Progressive disease 8% vs 24%. Tijd tot tumorprogressie lever Significant verschil tussen groepen ten gunste van SIRT+HAC. Toxiciteit (UICC criteria) Meer graad 1-2 toxiciteit in SIRT+HAC groep (leverfunctie, misselijkheid en diarree. Graad 3-4 toxiciteit geen verschil tussen groepen Kwaliteit van Leven Gemeten volgens linear analogue Self Assessment Scale. Geen significant verschil tussen groepen.	Deel van de ptn heeft additionele aanvullende CT behandeling ondergaan na beëindiging protocol. Aantal hoger in controle arm. Mogelijk invloed op overleving. 2 ptn, uit beide arm 1, alsnog leverresectie ondergaan. In de multidisciplinaire richtlijnen (2006) wordt geen plaats voor HAC toegekend. CVZ heeft deze behandeling wel volgens stand v wetenschap en praktijk beoordeeld (*link uitspraak rapport)* Gebruikt CT regime is niet meer de standaard: huidige regimes laten hogere effectiviteit zien. Auteurs concluderen: toevoeging SIRT aan HAC geeft toename effectiviteit in tumorrespons en tijd tot ziekte progressie.	B

Chua (2010)[61]	Case series Data uit prospectieve database één behandelcentrum. Doel: bepalen respons to treatment, survival, complicaties, relatieve effectiviteit in combinatiethera-pie of monotherapie in salvage setting.	Ptn met niet-reseceerbare colorectale metastasen overwegend in de lever. Extrahepatische meta's in één gebied toegestaan. N=140 Mediane follow-up 9 mnd (1-43 mnd); overleden ptn 6mnd (1-30), overig 22 mnd (10-43)	RE met Yttrium 90 enkele sessie	**Overleving** mediane OS 9 mnd (95% CI 6.4-11.3) 1, 2, 3 jr survival rate: 42, 22, 20% **Overige uitkomstmaten** Response rate (RECIST) In totale pt populatie: 1% complete respons, 43% partiële respons, 31% stable disease, 37% progressive disease. Voorspellende factoren behandeluitkomst: uitgebreidheid levermeta's, combinatietherapie met CT Bijwerkingen: Binnen een maand na behandeling. 26% ptn bijwerkingen: misselijkheid (6%), overgeven, gastritis (2%), zweervorming in de darmen, buikpijn (14%) 1-3 mnd na behandeling in 5% ptn: straling geïnduceerde lever disfunctie (RILD), zweervorming in darmen (3%), complicaties aan galblaas en galgangen (1%).	Geen conflict of interest aangegeven, hoewel in een ander artikel één van de auteurs als consultant van fabrikant wordt aangemerkt. Overlap dataset Evans 2010? 7 ptn meerdere SIRT sessies (Max 4), 36% extrahepatische meta's.	C
Stubbs (2006)[70]	Case series	Ptn met niet-reseceerbare colorectale levermetastasen N=100	90Y-RE (+ HAI) Enkele behandeling, hele lever Hars microsferen. Bij 87 ptn gecombineerde behandeling met HAI met 5-FU (12 mnd)	**Overleving** Mediane overleving 11 mnd (0,1-76,6) Geschatte overleving (Kaplan-Meier) 1 jr – 48% (+/- 5% SE); 2 jr – 18% (+/- 3,8 SE); 2,5 jr – 9% (+/- 2,9% SE) 25% ptn overleden na 6 mnd. Bij ptn zonder extrahepatische meta's mediane OS – 21 mnd **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons: respons (duidelijke reductie grootte laesies bij CT scan), SD (geen duidelijke toe- of afname), progressie (duidelijke toename) Na 3 mnd: CR – 1%; respons – 73%; SD – 20%;	Niet vermeld of behandeling in salvagesetting of eerder in behandeltraject. Niet vermeld of ptn eerder behandelingen hebben ondergaan. 25% ptn hadden extrahepatische meta's bij aanvang RE behandeling. Tumorrespons niet volgens geldende richtlijnen. Criteria onduidelijk.	C

		progressie – 6% Na 6 mnd: CR – 3%; respons – 60%; SD – 15%; progressie – 22% Complicaties 2 sterfgevallen: stralingsgeïndiceerde hepatitis, acute pancreatitis. 8% maagzweervorming, alle ptn lichte buikpijn en misselijkheid tijdens de behandeling, tot 6 wk na behandeling lichte anorexia en lethargie.	Auteurs concluderen dat toevoeging HAC aan RE positief effect had op overleving. Ptn zonder HAC behandeling hadden al extrahepatische meta's, HAC was daarmee geen behandeloptie meer.

Gebruikte afkortingen: SIRT –Selective Internal Radiation Therapy; RE – Radioembolisation; Y-90 – Yttrium-90; RCT – randomized controlled trial; Ptn – patiënten; CT – chemotherapie; HAI – hepatic artery infusion; HAC – hepatic artery chemotherapy; PFS – progression free survival; RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; WHO – World Health Organisation; OS – overall survival; CR – complete respons; PR – partiële respons; SD – stable disease; PD – progressive disease; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; KvL – Kwaliteit van Leven;

4.b. Studies salvagesetting

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Vente 2009[64]	Meta-analyse Meer details zie Bijlage 3.a.	Zie bijlage 4.a. N=486/792 mCRC salvagesetting	Zie bijlage 4.a.	**Overleving** Alleen bepaald in algemene populatie (zie Bijlage 4.a.) **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons All Response (AR) - 79% in salvage setting.	Conclusie auteurs: tumorrespons na RE is hoog en een objectieve respons rate (ORR) van ongeveer 80% is haalbaar in een salvage setting.	Gebaseerd op B,C
Hendlisz 2010[74]	RCT Open label , multicenter randomized Phase III	Niet-reseceerbare colorectale levermetastasen, refractair voor chemotherapie Alleen ptn, waarbij meta's gelimiteerd tot lever. N=44 Mediane follow-up 24.8 mnd	Y-90 radioembolisatie gecombineerd met systemische CT (FU) vs systemische CT (FU) Ptn in de behandelarm met alleen CT, kregen in geval van tumorprogressie ook Radioembolisatie	**Overleving** Mediane OS (SIRT + CT vs CT) 10 vs 7 mnd (HR=0.92 95%CI 0.5-1.8) Geen significant verschil overleving tussen beide groepen Mediane OS totale studiecohort 8.7 mnd **Andere uitkomstmaten** Mediane tijd tot lever progressie (TTLP) (SIRT + CT vs CT) 5.5 vs 2.1 mnd (HR=0.4 95% CI 0.2-0.7) Mediane tijd tot tumor progressie (TTP) (SIRT +CT/ vs CT) 4.5 vs 2.1 mnd (HR=0.5 95%CI 0.3-0.9) Zowel TTLP als TTP statistisch significant verschil tussen groepen. Tumorrespons (RECIST) (SIRT + CT vs CT) Overall response 10% vs 0% niet significant. Disease control (partial + stable disease) 86% vs 35%. Statistisch significant. Toxiciteit controle arm met alleen CT - 6 ptn graad 3 en 4	Totaal kregen 26 ptn na tumorprogressie aanvullende behandeling, waarvan 16 uit controle groep. Deze behandelingen kunnen effect hebben op overleving. Moeilijk conclusies uit overlevingsdata tussen groepen te trekken. Auteurs concluderen dat SIRT leidt tot verhoogde controle tumorgroei, vergeleken met FU toepassing. Gebruikte (vergelijkende) CT regime (FU) is niet meer de standaard. Nieuwere regimes laten hogere effectiviteit zien. Effectiviteit RE in salvagesetting als monotherapie (zonder CT) kan hieruit niet worden opgemaakt.	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
				toxiciteit . SIRT groep - 1 pt graad 3 toxiciteit. Kwaliteit van leven niet gemeten.	Aantal auteurs hebben honoraria ontvangen van fabrikant.	
Cianni (2010)[75]	Case series	Ptn met lever - metastasen van verschillende origine, refractair voor 3 verschillende lijnen CT (FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU). Kleine exta-hepatische meta's toegestaan. N=110, waarvan n=47 primaire tumor CRC Follow-up	90Y-RE monotherapie Behandeling hele lever (n=49), lobair (n=15), bilobair (n=45, 2e sessie na 10 wk)	**Overleving** Gemiddelde overleving mCRC 304 dgn (~10 mnd) Overleving mCRC 241 dgn (~8 mnd) – 87%; 350 dgn (~12 mnd) – 55%; 400 dgn (~13 mnd) – 17%. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (RECIST) na 3 mnd CR/PR – 46% Complicaties/ bijwerkingen (CTCAE) Totaal 1 grote complicatie, 9 kleine complicaties. Direct (12u na procedure) buikpijn, misselijkheid in 70% ptn. Tot 25 dgn na procedure – graad 2 cholecystitis in 2 ptn 4-7 wk na procedure – graad 2 gastritis in 6 ptn. 40 dgn na procedure bij 1 pt leverfalen na stralingsgeïnduceerde hepatitis.	Mogelijk deels identieke dataset als in Cianni 2009[79] Hogere response rate vergeleken met andere studies verklaard doordat groot deel van de patiënten <25% lever belast door tumor, waarbij gunstigere overleving geldt. Heterogene groep: ptn met grotere tumorbelasting in de lever eerder behandeld in studie dan ptn met kleine tumorbelasting. Geen complicaties in de groep ptn, die sequentiële RE (bilobaire behandeling) hadden ondergaan.	C

Dunfee 2010	Case serie Retrospectieve analyse Doel: identificeren prognostische variabelen voor overleving in eerder gepubliceerde data.	Zie Sato 2008[71] N=130, waarvan N= 50 primaire tumor CRC Tijdstip van analyse onduidelijk; mogelijk gelijk aan 2 jaar follow-up Sato (2008)	Zie Sato (2008)[71] Multivariate analyse (Cox proportional-hazards model) en univariate analyse (log-rank test) op 2 groepen ptn: overleefd vs overleden op tijdstip x na behandeling	**Overleving** Zie Sato (2008)[71] in mCRC: Mediane OS responders 21.9 (13.4-nog in leven na 24 mnd); Mediane OS non-responders 8,5 (7-19.7) **Andere uitkomstmaten** Klinische variabelen die effect hadden op overleving in de multivariate analyse: Verslechterde leverfunctie (ECOG >0; HR 7.98; 95% CI 3.98-16); Hoge tumorbelasting (50-75%) van de lever (HR 2.46; 95% CI 1.01-6.02); Tumorrespons (WHO) gehele groep (HR 0.48; 95% CI 0.24-0.94) Univariate analyse survival responders vs non-responders in mCRC: HR 0.26 (95% CI 0.10-0.69)	Analyse uitgevoerd op studie-populatie als Sato (2008) Onduidelijk op welke tijd na behandeling data afkomstig waren. Status overleving mogelijk bepaald na 2 jaar. Auteurs concluderen dat tumorrespons op SIRT behandeling was geassocieerd met een betere prognose.	C
Evans (2010)[76]	Case serie Retrospectieve studie ptn behandeld met SIRT in één ziekenhuis	Ptn met levermetastasen van primaire tumoren buiten de lever verwezen voor SIRT wegens: niet-reseceerbaar, CT refractair, indicatie KvL bij ouderen die niet anders behandeld konden worden. N=208, waarvan 140 ptn primaire tumor CRC Follow-up min 4 mnd	SIRT monotherapie Bilobair Hars microsferen	**Overleving** Mediane OS in groep CRC 7,9 mnd **Andere uitkomstmaten** Niet mogelijk tumorrespons en TTP te bepalen. Bijwerkingen Tijdens procedure: Lichte bijwerkingen bij 20% ptn. Vnl. buikpijn (15%) en lethargie 1 mnd follow-up: totaal 31% bijwerkingen, waarvan buikpijn (15%) en lethargie (13%). Daarnaast middelmatige bijwerkingen als milde straling geïnduceerde leverziekte (RILD), galblaas complicaties, gastritis en (maag)zweren. 3 mnd follow-up: optreden bijwerkingen totaal 9%.Grote bijwerkingen: 4% zweervorming, 2% RILD, cholecystitis. Aangegeven wordt, dat alle bijwerkingen behandelbaar waren. Geen data betreffende Kwaliteit van leven.	Totale follow-up duur onduidelijk 35% van de ptn (kleine) extrahepatische meta's. Resultaten niet apart weergegeven. Aantal ptn meerdere SIRT sessies ondergaan (max 4) Bijwerkingen niet apart vermeld per indicatiegroep. Auteurs concluderen SIRT leidt tot toename in overleving en daarmee tevens kandidaat is om eerder in behandelplan te worden toegepast.	C

					Eén van de auteurs is consultant van de fabrikant	
Cosimelli (2010)[77]	Case serie Prospectief, multicenter	Ptn met geavanceerde niet-reseceerbare mCRC, refractair > 3 lijnen chemotherapie, waaronder FOLFOX, FOLFIRI) N = 50, waarvan 11 (22%) extrahepatische meta's, 12 (24%) eerdere leverresectie. Mediane follow-up 11 mnd (2-29) 2 ptn lost to follow-up Evaluatie met 6-12 week intervallen	90Y-RE monotherapie hele lever. Enkele toediening. Hars microsferen	**Overleving** Mediane OS – 12,6 mnd (95%CI 7-18,3 mnd) 1, 2-jaars overleving – 50,4 en 19,6% Significant verschil overleving responders (CR+PR+SD) en non-responders (progressie) 16 vs 8 mnd (p=0,006) 1, 2-jaars overleving responders vs non-responders 79,2 vs 20,2%; 40,3 vs 0%. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (RECIST) na gemiddeld 6 wk: Complete respons -2%, partiële respons – 22%, stabiele ziekte – 24%, progressie – 44%. ORR (CR + PR) – 24% (95%CI 12,2-35,8%) Mediane tijd tot progressie – 3,7 mnd (95%CI 2,6-4,9) Complicaties 1 pt overleden aan acuut nierfalen, 1 pt (responder) overleden aan leverfalen. Overige bijwerkingen mild van aard (WHO graad 1-2) Kwaliteit van Leven (EORTC QLQ C30 en CR38) gemeten in 14 ptn, 6 wk na RE behandeling. Niet negatief beïnvloed door behandeling. Angst significant afgenomen na behandeling.	3 ptn tweede Y-90-RE behandeling ondergaan. 14 ptn verder CT behandeling na RE. 3/14 ptn had initiële respons. Overlevingsdata is daarmee moeilijk te interpreteren, aangezien deze behandelingen effect hebben op overleving. Tumoren in 2 ptn voldoende verkleind voor resectie. Melding gemaakt van overleving in historische controlegroep van 4,5 mnd (Kennedy et al 2006) en 6,4-10 mnd met irinotecan Y-90 microsferen geleverd door fabrikant	C

Cianni (2009)[79]	Case serie	Ptn met niet-reseceerbare leverdominante, CT-refractaire mCRC. Alle ptn meerdere (>3)onsuccesvolle CT regimes ondergaan, waaronder FOLFOX, FOLFIRI. N=41, waarvan 4 (9,7%) extra-hepatische meta's Gemiddelde Follow-up niet genoemd	90Y-RE monotherapie Zowel hele levertoediening (n=32) als (sequentieel) bilobair (n=7), unilobair Hars microsferen	**Overleving** Mediane OS – 354 dgn (~11,5 mnd) Mediane TTP – 279 dgn (~9 mnd) **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (RECIST) na 8 wk: CR – 4,8%; PR – 41,5%; SD – 36,2%; PD - 19,5%. ORR – 46,3% Toxiciteit 12u na behandeling: milde buikpijn of misselijkheid in 5 ptn. 1pt graad 4 leverfalen na 40 dgn; 2 pt graad 2 gastritis na 4 en 6 wk; 1 pt graad 1 cholecystitis na 25 dgn. Geen complicaties in ptn met sequentiële procedure.	31 ptn na 8 weken opnieuw behandeld om tumorrespons te verbeteren. Heterogene patiëntengroep: tumorbelasting lever, aanwezigheid extrahepatische meta's.	C
Mulcahy (2009)[78]	Case serie	Ptn met niet-reseceerbare leverdominante mCRC. Merendeel had eerder CT behandelingen ondergaan (tot 3 regimes). N= 72, waarvan 29 (40%) extrahepatische meta's Mediane follow-up 26 mnd	90Y-RE Monotherapie Geen hele levertoediening; lobair, opeenvolgend met 4-6 wk intervallen. Glas microsferen	**Overleving** Overleving vanaf de eerste RE behandeling – 14,5 mnd (95%CI 9,6-21,9 mnd) Lage tumorbelasting van de lever (<25% vs >25%) geassocieerd met significant hogere mediane overleving: 18,7 vs 5,2 mnd. Aanwezigheid extrahepatisch metastases negatief geassocieerd met overleving: 7,9 vs 21 mnd. Radiografische respons op behandeling (tumorrespons via CT) voorspelde verbeterde OS: 23,5 vs 8,5 mnd **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (WHO) Complete respons 3,1%, partiële respons 37,5%, stabiele ziekte 44,5%, Progressie 14,8% Mediane tijd tot partiële respons – 4 mnd (95%CI	Ptn die alle mogelijke CT regimes doorlopen, hadden lagere overleving, dan ptn die hier nog opties voor hadden. Auteurs concluderen dat Y-90 RE leidt tot aanhoudende stabilisatie van ziekte met acceptabele mate van toxiciteit. Ptn met goede leverfunctie, lage tumorbelasting en zonder extrahepatische meta's, lijken het meest baat te hebben bij Y-90 RE behandeling. Inclusie 4 ptn Y-90 RE als eerstelijnsbehandeling wegens	C

				2,8-4,5 mnd) mediane tijd tot lever progressie – 15,4 mnd (95%CI 5,4-18 mnd) Mediane duur tumorrespons – 15 mnd (95%CI 14,4-17,2 mnd) Respons gemeten via PET – 77% van de ptn. Toxiciteit Vermoeidheid tot 10 dgn (61%), misselijkheid (21%), buikpijn (25%), graad 3-4 bilirubine toxiciteit (13%) wegens tumorprogressie en obstructie galgangen. Kwaliteit van Leven niet gemeten.	weigering andere behandelopties. Eén van de auteurs werkt als adviseur voor de fabrikant.	
Sato (2008)[71]	Case serie	Ptn met niet reseceerbare CT-refractaire levermetastasen van verschillende origine. N=137, waarvan n=51 primaire tumor CRC Follow-up 2 jaar	90Y-RE monotherapie Glas microsferen Enkele behandeling uni- of bilobair (30 dgn tussen sessies). Geen hele lever behandelingen.	**Overleving** gemiddelde overleving 13,5 mnd, mediane overleving 15 mnd voor mCRC. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons, complicaties en toxiciteit niet apart gerapporteerd voor mCRC.	Heterogene pt groep. Verschillende behandelingen (uni-/bilobair), verschillende stralingsdoseringen, verschillende indicaties Onderzoek is gesponsord door fabrikant.	C
Kennedy (2006)[68]	Case serie	Ptn met niet-reseceerbare colorectale levermetastasen, refractair na 1-3 CT regimes. Ptn met kleine extrahepatische meta's geïncludeerd.	90Y RE monotherapie. Enkele behandeling Hars microsferen Zowel embolisatie hele lever (25%) als	**Overleving** Mediane overleving reponders 10,5 mnd, non-responders 4,5 mnd. Significant verschil tussen groepen (p=0,001) **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (partiële respons = >50% afname grootte of aantal laesies; progressie = >25% groei in aantal of grootte laesies) na 3 mnd Complete respons – 0%, PR – 36%; SD 55%; progressie 10%	Onduidelijk of het hier gaat om behandeling in salvagesetting of 1e/2e lijnsbehandeling. Heterogene groep: wel/geen extrahepatische meta's, behandeling deel van lever, verschillende stralingsdoses, ptn tevoren verschillende behandelingen ondergaan.	C

	N=208 Gemiddelde follow-up 13 mnd	lobair.	Bijwerkingen Toxiciteit (graad 2-3 CTCAE), gecombineerd vroeg (tot 30 dgn na behandeling) en laat (tot 90 dgn): Pijn (13%), Misselijkheid en braken (11%, 7%), leverfunctie gerelateerd (29%), vermoeidheid (39%), maagzweren (6%), gewichtsverlies (3%). Kwaliteit van Leven niet gerapporteerd.	Onduidelijk wel deel van bijwerkingen toe te schrijven aan radioembolisatie of progressie van de ziekte.

Gebruikte afkortingen: SIRT –Selective Internal Radiation Therapy; RE – Radioembolisation; Y-90 – Yttrium-90; RCT – randomized controlled trial; Ptn – patiënten; CT – chemotherapie; HAI – hepatic artery infusion; HAC – hepatic artery chemotherapy; PFS – progression free survival; RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; WHO – World Health Organisation; OS – overall survival; CR – complete respons; PR – partiële respons; SD – stable disease; PD – progressive disease; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; KvL – Kwaliteit van Leven

Bijlage 5: Overzicht kenmerken studies overige levermetastasen

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Neuro-endocriene levermetastasen (NETLM)						
Saxena 2010[11]	Prospectieve case serie	Niet reseceerbare neuro-endocriene tumor levermetastasen (NETLM) N=48, follow-up mediaan bij overlevenden 41 maanden.	Y-90 radioembolisatie (evaluaties 1 maand en intervallen van 3 maanden na behandeling)	**Overleving** Mediane overleving 35 maanden (5-63). Bij de laatste follow-up waren 23 patiënten (48%) overleden. 1-, 2-, 3-, 5-jaars overleving respectievelijk 87%, 62%, 46%, 46%. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons Complete respons bij 7 (15%), partiële respons bij 19 (40%), stabiele ziekte bij 11 (23%), progressie bij 11 (23%). Toxiciteit Serologische toxiciteit na 6 maanden: significante stijging alkalisch fosfatase. Graad 3 toxiciteit (cirrose , ascitesbij 1 patiënt.	Studie naar de prognostische variabelen die de radiologische respons en overleving beïnvloeden, bij patiënten met niet reseceerbare NETLM, behandeld met Y-90 radioembolisatie. Secundair werd de serologische toxiciteit beoordeeld. Voor *overleving* werden 5 gunstige prognostische factoren gevonden: complete/ partiële respons, lage lever tumorlast, vrouwelijk geslacht, goed gedifferentieerde tumor, afwezigheid van extrahepatische metastasen. Met *partiële/ complete respons* waren 3 factoren geassocieerd: lage lever tumorlast, vrouwelijk geslacht, goed gedifferentieerde tumor. Auteurs concluderen dat Y-90 RE een veelbelovende behandel optie is voor niet reseceerbare NETLM. Patiënten met lage lever tumorlast, vrouwelijk	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
					geslacht, goed gedifferentieerde tumor, afwezigheid van extrahepatische metastasen hebben het meeste voordeel bij de behandeling.	
Cao 2010[92]	Prospectieve serie	Niet reseceerbare neuro-endocriene tumor levermetastasen (NETLM) N=58, mediane follow-up 21 maanden (1-61). (n=34 in leven bij laatste follow-up)	Y-90 microsfeer behandeling. (evaluaties intervallen van 3-6 maanden na behandeling tot progressie of overlijden).	**Overleving** Mediane overleving 36 maanden (1-61). Overall 1-, 2- en 3-jaars overleving respectievelijk 86%, 58%, 47%. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (RECIST) Complete respons bij 6 patiënten, partiële respons bij 14, stabiele ziekte bij 14, progressie bij 17.	Studie om de effectiviteit van Y-90 microsfeer behandeling te bepalen bij patiënten met niet reseceerbare NETLM. Mogelijke prognostische tactoren werden bekeken voor hun invloed op de overleving. Significante prognostische factoren voor overleving: mate van tumor involvement, radiografische tumorrespons, extrahepatische ziekte, tumor graad. Opmerking: er is aanwijzing dat locoregionale respons mogelijk belangrijk is voor de overall overleving van patiënten met NETLM'n. Beperking is wel dat alleen naar tumoromvang is gekeken en niet naar serologische markers die bij dit type een verband hebben met progressie. Auteurs concluderen dat Y-90 radioembolisatie in een significant deel van de patiënten met NETLM'n	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
					radiografische respons bereikt. Patiënten werden behandeld in twee derdelijns instellingen en hadden al een grote range aan behandelingen ondergaan. Het bijkomende chemotherapie beleid was niet hetzelfde in beide instellingen.	
Kennedy 2008[10]	Retrospectieve serie	NETLM N=148 (185 procedures), mediane follow-up 42 maanden	Y-90 RE Hars microsferen.	**Overleving** Mediane overleving 70 maanden. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons: Stabiele ziekte 22,7%, partiële respons 60,5%, complete respons 2,7%, progressie 4,9%. Bijwerkingen Vermoeidheid (6,5%) was de meest voorkomende bijwerking.	Review van de toepassing van Y-90 microsferen bij de behandeling van niet reseceerbare levermetastasen van verschillende neuro-endocriene tumoren. Lost to follow-ups 7%. Respons voor follow-up was beperkt, selectie bias kan niet worden uitgesloten.	C
King 2008[93]	Prospectieve serie	Niet reseceerbare neuro-endocriene tumor levermetastasen (NETLM) N=34,follow-up gem. 35,2 (±3,2) maanden. Evaluatie elke 3 maanden.	Y-90 RE +CT (5-FU) Hars microsferen.	**Overleving** Gem. overall overleving 27,6 (±2,3) maanden. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons Complete radiologische tumorrespons -6/34 (18%) /partiële tumorrespons 11/34 (32%). Symptomatische respons: 18/33 (55%) na 3 maanden, 16/32 (50%) na 6 maanden. Complicaties Buikpijn (mild – ernstig), misselijkheid en koorts,	Studie naar de veiligheid en effectiviteit van Y-90 radioactieve microsfeer behandeling bij patiënten met niet reseceerbare NETLM. Auteurs concluderen dat RE met Y-90 hars microsferen een relatief lange termijn respons kan bereiken bij sommige patiënten met niet reseceerbaar NETLM.	[c]

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
				en lethargie gedurende 1 week tot 1 maand. Twee patiënten ontwikkelden stralingsgastritis, 1 een duodenum ulcus en er was 1 vroegtijdig overlijden aan lever dysfunctie.		
Rhee 2008[94]	Retrospectieve serie (met enige vergelijkende elementen)	NETLM N=42, mediane follow-up 6 maanden (niet duidelijk aangegeven) Evaluatie 2- 4 weken, 1 maand en 3 maandelijkse intervallen na behandeling tot overlijden of andere behandeling	Y-90 RE Hars microsferen n=20 Glas microsferen n=22	**Overleving** (Geprojecteerde) mediane overleving 28 maanden (hars) en 22 maanden (glas). **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (RECIST) Na 6 maanden waren tumorrespons gegevens beschikbaar voor 13/22 (glas) en 16/20 (hars) patiënten: Partiële tumorrespons of stabiele ziekte 92% (12/13) (glas) en 94% (15/16) (hars). Toxiciteit Gedurende de follow-up tijd graad 3-4 toxiciteit bij 6 patiënten.	Studie naar de effectiviteit en veiligheid van Y-90 RE bij patiënten met NETLM. Primaire uitkomstmaat tumorrespons en secundair serologische toxiciteit en overleving. Inclusiecriteria waren niet gelijk voor beide groepen. Bij het toepassen van de hars microsferen was mogelijk sprake van een leercurve Bij gebruik van glas werd een statistisch significant grotere mediane dosis straling aan elke leverlob afgeleverd dan bij gebruik van hars microsferen (rechts 117 vs 50,8 Gy; links 108 vs 44,5 Gy). Na 1maand werden 40 patiënten gevolgd (2 patiënten overleden binnen 1 maand)	C
Mammacarcinoom						
Jakobs 2008[18]	Prospectieve serie	Niet reseceerbare levermetastasen van borstkanker die niet meer reageren op	Y-90 radioembolisatie	**Overleving** Mediane overall overleving 11,8 maanden (gem. 9.6 maanden ±3,0-45,1). **Andere uitkomstmaten**	Studie naar de veiligheid en overleving na single-session Y-90 radioembolisatie (hars) bij patiënten met niet reseceerbare levermetastasen van	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
		andere behandelingen N=30 (1 man), follow-up mediaan 14,2 maanden (gem. 15,7 maanden ±2-45,1). Follow-up data beschikbaar voor 23 patiënten		Tumorrespons (RECIST) Na gemiddeld 3,9 maanden (±1,6-5,6): Partiële respons 61%, stabiele ziekte 35%, progressie 4%. Respons tumorgrootte -64,8% - +23,6%. (gemiddeld 29,2%, mediaan 39,7%) Toxiciteit Klinisch significante toxiciteit(verhoogd transaminase, bilirubine [1], misselijkheid/braken [1], maagzweren [2] en ascites[4]) bij 8/30 patiënten.	borstkanker die niet reageerden op andere behandelingen. Auteurs concluderen dat Y-90 radioembolisatie met acceptabele toxiciteit kan worden uitgevoerd bij patiënten met levermetastasen van borstkanker. Respons wordt ondersteund door afnemen van tumorgrootte. Verder onderzoek is nodig om overlevingsvoordeel aan te tonen.	
Bangash 2007[95]	Serie, follow-up 90 dagen	Borstkanker met levermetastasen N=27	Y-90 radioembolisatie (glas)	**Overleving** Mediane overleving 6,8 maanden in de groep patiënten met goede performance status en 9,4 maanden voor patiënten met tumorlast <25% van levervolume. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (WHO): Complete- / partiële respons 39%, stabiele ziekte 52%, progressie 9%. Goede performance status en tumorlast < 25% leken prognostisch voor langere mediane overleving. [WHO criteria vereisen voor partiële respons een tumorreductie van >50%, RECIST criteria >30%]	Doel van de publicatie het presenteren van data van patiënten met borstkanker lever metastasen die Y-90 radioembolisatie ondergingen. Auteurs concluderen dat radioembolisatie met Y-90 een bruikbare optie is voor de behandeling van borstkanker levermetastasen bij patiënten waarbij de standaard polychemotherapie heeft gefaald of bij progressie na CT.	C

Coldwell 2007[96]	Retrospectieve serie	Niet reseceerbare borstkanker levermetastasen die gefaald heeft op (chemo-/hormonale-) therapie. N=44, follow-up mediaan 14 maanden (1-42)	Y-90 radioembolisatie (hars)	**Overleving** Overall mediane survival 11,7 maanden. Survival bij patiënten zonder meetbare respons (n=6) na 6 weken mediaan 3,6 maanden. **Andere uitkomstmaten** Partiële respons 47%, stabiele ziekte 47%, progressie 5%. (RECIST)	Auteurs concluderen dat in deze sterk voorbehandelde groep behandeling met microsferen een bemoedigende mediane overleving liet zien met acceptabele toxiciteit en een objectieve respons rate, die aangeeft dat verder onderzoek nodig is.	C
Overig						
Kennedy 2009[13]	Retrospectieve serie	Levermetastasen van oculair melanoom. N=11, follow-up 3 maanden	Y-90 radioembolisatie (hars)	**Overleving** Drie patiënten overleden aan extrahepatische metastasen na 2,5, 3 en 18 maanden. Eén patiënt was lost-to-follow-up na 2,5 maanden. Van de overige 8 patiënten werd bij 1 patiënt na 14 maanden nieuwe lever laesies gevonden. Na 1 jaar waren 8/10 patiënten in leven. **Andere uitkomstmaten** Respons bij alle patiënten: complete respons bij 1 patiënt, 6 partiële respons, 1 stabiele ziekte. (RECIST) Toxiciteit was minimaal: 1 patiënt met graad 3 (maagzweer).	Auteurs geven aan dat dit de eerste rapportage is van de toepassing van Y-90 radioembolisatie bij oculair melanoom. Conclusie is dat radioembolisatie levermetastasen van oculair melanoom kan controleren met weinig bijwerkingen.	C
Atassi 2008[69]	Serie	Patiënten met HCC of levermetastasen Totaal 327 patiënten, Levermetastasen: n= 137, HCC: n=190. Follow-up 3-6 maanden.	Y-90 radioembolisatie	**Overleving** **Andere uitkomstmaten** Afwijkingen op CT / MRI of gestoorde leverfunctie. In de metastasegroep hadden 26 patiënten afwijkingen van de galwegen, bij 18 patiënten was sprake van graad ¾ bilirubine toxiciteit.	Publicatie die de gevolgen voor de galwegen en galproductie beschrijft bij patiënten die behandeld zijn met radioembolisatie (Y-90). Conclusie van de auteurs is dat Y-90 therapie bij patiënten met HCC of levermetastasen acceptabele galtoxiciteit voor	C

					de heeft. Voor langere termijn gevolgen is verder onderzoek nodig. De verdeling van de verschillende levermetastasen is niet aangegeven.

Gebruikte afkortingen: SIRT –Selective Internal Radiation Therapy; RE – Radioembolisation; Y-90 – Yttrium-90; Ptn – patiënten; RCT – randomized controlled trial; CT – chemotherapie; HAI – hepatic artery infusion; HAC – hepatic artery chemotherapy; HCC – hepatocellulair carcinoom; CI – confidence interval; TTP – tijd tot tumorprogressie; PFS – progression free survival; RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; WHO – World Health Organisation; OS – overall survival; CR – complete respons; PR – partiële respons; SD – stable disease; PD – progressive disease; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; KvL – Kwaliteit van Leven

Bijlage 6: Overzicht kenmerken studies primaire levertumoren

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
Hepatocellulair Carcinoom (HCC)						
Vente 2009[64]	Meta-analyse Voor details zie Bijlage 3.a.	Als vermeld in bijlage 4.a. N=425/1217 indicatie HCC	Als vermeld in bijlage 4.a.	**Overleving** Gerapporteerde mediane OS 7,1-21 mnd. Niet mogelijk om statistisch gemiddelde te bepalen. **Overige uitkomstmaten** Tumorrespons Hars microsferen - All Response (AR) 89% Glas microsferen – AR 78%	Bij bepaling overleving en tumorrespons bij HCC geen onderscheid in plaats behandeltraject of neo-adjuvante CT. In HCC lijkt RE met Y-90 met harsmicrosferen effectiever dan met glasmicrosferen	Gebaseerd op B,C
Lau 2010[106]	Systematische review (1990-sept 2009)		Y-90 radioembolisatie	**Overleving** Mediane overleving bij niet reseceerbaar HCC 7-21,6 maanden (o.b.v. cohort studies met > 10 patiënten). **Andere uitkomstmaten** Toxiciteit: acute bijwerkingen (<30 dagen na behandeling) vermoeidheid (18-57%),koorts (17-20%), gastro-intestinale zweer (0-11%), misselijkheid/braken 3-23%), buikpijn (9-27%), galweg necrose (0-5%), galstrictuur (0-2%), biloma (0-0,9%), cholecystitis (0-3%), voorbijgaande stijging leverenzymen (13-62%), acuut leverfalen (0-1%). Late stralingseffecten (na 30-90 dagen): zoals blijvend gestoorde leverfunctie (0-4%).	Bewijsmateriaal was beperkt tot cohort studies en studies met historische controlegroepen als vergelijking. Auteurs geven aan dat Y-90 radioembolisatie een veilige en goed getolereerde therapie is voor niet reseceerbaar HCC. Y-90 radiotherapie wordt aangeraden als behandeloptie bij groot of multifocaal HCC zonder PVT (palliatief) of bij terugkerend inoperabel HCC als brug naar levertransplantatie, als een downstage behandeling en als curatieve behandeling van patiënten die vanwege comorbiditeiten niet kunnen	Gebaseerd op B,C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Onderzochte populatie + indicatie + follow-up duur	Interventie	Resultaten	Commentaar	Level of evidence
					worden geopereerd. Voor vergelijking met conservatieve therapie of TACE zijn RCTs nodig.	
Carr 2010[107]	Twee cohort studie Vergelijkend, follow-up onduidelijk	Niet reseceerbaar HCC N=932; n=691 chemo-embolisatie (cisplatin), n=99 single dose Y-90 radioembolisatie, n=142 geen behandeling.' Patiënten met PVT geïncludeerd. Bilirubine > 3 mg/ml is exclusiecriterium Child-Pugh classificatie niet aangegeven.	Y-90 radioembolisatie vs TACE vs geen behandeling	**Overleving** Mediane overall overleving Y-90 groep 11,5 (8-16) vs 8,5 (8-10) maanden TACE groep. Overall overleving in Y-90 groep iets beter dan in TACE groep. Aanwezigheid van PVT geassocieerd met lagere overleving. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (WHO): na 6 maanden complete respons vergelijkbaar (Y-90 vs TACE), partiële respons 33% vs 55%, stabiele ziekte vs 35% 29%, progressie 23% vs 11% Auteurs concluderen dat Y-90 radioembolisatie equivalent is in overleving met TACE; Y-90 RE en TACE zijn vergelijkbare behandelingen bij niet reseceerbaar, niet gemetastaseerd HCC. Vanwege verschillen in de groepen is de groep zonder behandeling niet in de statistische berekeningen meegenomen.	Studie naar verschillen in overleving tussen behandel alternatieven. Er werd significante bias gevonden naar mildere ziekte in de Y-90 groep. Waarschijnlijk ook verschil in Child-Pugh score tussen groepen. Betere overleving bij RE vergeleken met TACE in de overall groep is te verklaren door de selectie van patiënten met mildere ziekte in de RE groep. Percentage met bilirubine ≥1,5 mg/dl was in de TACE groep 25% en in de RE-groep 13% (P < .044), ook het aandeel patiënten met PVT was groter in de TACE groep (P < .08). Bij stratificeren blijkt er geen verschil in overleving tussen de groepen. Subgroepanalyses lieten zien dat bilirubine gehalte geen invloed had op de overleving tussen de behandelgroepen.	B

Kooby 2010[108]	Cohort retrospectief Vergelijkend, Mediane follow-up 6 maanden	Niet reseceerbaar HCC N=71.(RE n=27 vs TACE n=44) Child-Pugh score was vergelijkbaar tussen de groepen.	Y-90 radioembolisatie vs TACE	**Overleving** Mediane overall overleving 6 maanden (0-42) (RE) vs 6 maanden (0-53) (TACE). Gemiddelde overleving 11,2 maanden (±2,8) vs 9,8 maanden (±1,9). 1-jaarsoverleving 4/27 (16%) vs 9/44 (20%). Multifocale tumor, vaatinvasie en hepatitis C seropositief onafhankelijk geassocieerd met slechtere overleving, behandelmethode was dit niet. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (RECIST): progressie 33% (RE) vs36% (TACE) (NS), complete respons 0 vs 2%, partiële respons 11 vs 4%, stabiele ziekte 41 vs 36%. Toxiciteit Graad 3 toxiciteit bij 34% (24/71). Overall toxiciteit van TACE statistisch groter dan RE-groep, maar geen verschil in incidentie van ernstige toxiciteit (graad 3-5). Enige complicatie 44% RE-groep vs 70% TACE groep.	Vergelijkende studie naar de effectiviteit en toxiciteit van TACE en Y-90 radioembolisatie. Auteurs concluderen dat de gegevens suggereren dat RE en TACE vergelijkbare effectiviteit en toxiciteit hebben bij patiënten met niet reseceerbaar HCC. Verschillen in voorbehandeling tussen beide groepen.	B
Woodall 2009[109]	Prospectief cohort Vergelijkend	Niet reseceerbaar HCC (behandelgroep: n=20 zonder PVT en n=15 met PVT, onbehandelde groep: n=10 met PVT en n=7 zonder PVT) N=52 (RE n=35 vs geen behandeling n=17)	Y-90 radioembolisatie (glas) vs geen behandeling Ondersteunende zorg	**Overleving** Mediane overleving: Behandelgroep: zonder portale vena trombose (PVT) 13,9 maanden, met PVT 2,7 maanden. Geen behandeling: wel of geen PVT: 5,2 maanden mediane overleving. Tussen behandelde groep met PVT en de onbehandelde groep geen significant verschil in overleving. **Andere uitkomstmaten** Niet gerapporteerd	Studie naar de veiligheid en effectiviteit van radioembolisatie bij HCC met PVT. Auteurs concluderen dat er geen voordeel van behandeling is bij patiënten met PVT. De Child's score tussen de groepen was verschillend. De niet behandelde groep bestond uit patiënten die niet voldeden aan alle inclusie eisen voor RE	B

		Mediane follow-up 12,8 maanden			behandeling. Multivariate analyse liet zien dat de Child-Pugh score geen significant effect had op overleving.	
D'Avola 2009[110]	Retrospectief cohort Vergelijkend	Niet reseceerbaar HCC vs potentiële RE kandidaten die vanwege niet beschikbaar zijn of technische contra-indicaties standaard zorg kregen. Child-Pugh score niet verschillend tussen de groepen. N=78 (RE groep n=35 vs geen RE n=43 [n=29 actieve behandeling, n=14 ondersteunende zorg]). Follow-up onduidelijk	Y-90 radioembolisatie vs standaard zorg Hars microsferen	**Overleving** Mediane overleving in RE groep significant hoger dan in controlegroep (16 mnd (95% CI 7,7-24,4) vs 8 mnd (CI 5,5-10,4)) Geen significant verschil tussen de controle subgroepen actieve behandeling (7 maanden CI 4,45-9,54) en ondersteunende behandeling (8 maanden CI 1,09-14,9) Patiënten geëvalueerd voor RE (al dan niet daadwerkelijk behandeld) overleefden langer dan controles (13 vs 10 maanden) Child-Pugh score was niet significant verschillend tussen de groepen. **Andere uitkomstmaten** Niet gerapporteerd	Studie naar de impact van RE op overleving als eerstelijnsbehandeling van niet reseceerbaar HCC. Auteurs concluderen dat Y-90 waarschijnlijk de overleving van patiënten met niet reseceerbaar HCC verbetert vergeleken met conventionele behandeling.	B
Steel 2004[111]	Retrospectief cohort Vergelijkend	HCC in aanmerking voor RE of HAI. N=28 (14 vs 14) Childs classificatie niet aangegeven. Geen significante	Y-90 radioembolisatie vs hepatische arteriële infusie [cisplatin chemotherapie] (HAI)	**Overleving** Overleving na 6 maanden vergelijkbaar tussen beide groepen. Child-Pugh classificatie niet aangegeven. Geen significante verschillen tussen de groepen in ziekte specifieke variabelen.	Studie met als doel het uitzoeken van het verschil in gezondheids gerelateerde kwaliteit van leven en overleving (HRQL) bij patiënten met HCC die behandeld zijn met RE of HAI. Volgens de auteurs suggereren	B

		verschillen tussen de groepen in ziekte specifieke variabelen Follow-up 1 jaar	Glas microsferen	**Kwaliteit van leven** Na 3 maanden in RE groep hoger niveau van functioneel welbevinden (FACT-Hep)[9]. Na 6 maanden blijvend hoger niveau van functioneel welbevinden in RE groep vergeleken met HAI. In overall kwaliteit van leven geen significant verschil meer.	de resultaten dat RE een beperkt voordeel oplevert voor HRQL en overleving vergeleken met HAI.	
Salem 2010[112]	Retrospectieve serie Niet vergelijkend	HCC. Levercirrose bij 87% [Child's A 45%, Child's B 52%]. , PVT bij 43%, 16% extrahepatische meta's. N=291. Mediane follow-up 30,9 (CI 22,7-35,7) maanden.	Y-90 radioembolisatie Glas microsferen	**Overleving (WHO)** BCLC A: mediane overleving 26,9 maanden, TTP 25,1 maanden. BCLC B: overleving 17,2 maanden, TPTP 13,3 maanden. Significant verschil in overleving tussen patiënten met Child-Pugh A en met B. Child's A: mediane overleving 17,2 maanden. (Responders 23,9 (CI 18,2-30,4), non-responders 11,4 (8,2-15)) Child's B: 7,7 maanden. (Responders 18,9 (12,8-29,1), non-responders 5,2 (4,3-6,3)). Child's B + PVT: overleving 5,6 maanden (CI 4,5-66,7) Child's C: 2,5 maanden. 30-dagen mortaliteit 3%. **Andere uitkomstmaten** TTP: Overall TTP (n=273) 7.9 maanden (CI 6-10,3) Child's A zonder PVT: 15,5 maanden (10,7-25,9) Child's B zonder PVT: 13,0 maanden (8,4-18,1) Child's A met PVT: 5,6 maanden (2,3-7,6) Child's B met PVT: 5,9 maanden (4,2-7,9)	Studie naar klinische uitkomsten van RE. Auteurs concluderen dat RE veilig kan worden toegepast met veelbelovende overleving. Patiënten met Child-Pugh A, met of zonder PVT, hebben het meeste voordeel van RE. Veiligheid van RE werd acceptabel gevonden.	C

[9] FACT-Hep (Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary) is een combinatie van de FACT-General (multidimensionaal 27-item vragenlijst dat 4 dimensies van kwaliteit van leven meet) en een hepatobiliaire module.

				TTP responders 6,6 maanden (CI 5,6-7,6) Tumorrespons (WHO) Overall 42%. Child's A 49% Child's B 36% Toxiciteit: vermoeidheid (57%), pijn (23%), misselijkheid/braken (20%), graad ¾ bilirubine toxiciteit (19%)		
Kulik 2008[113]	Prospectieve serie Niet vergelijkend	Niet reseceerbaar HCC met of zonder PVT. (n=37 met PVT, n=12 hoofdvene PVT)), met of zonder cirrose. Child-Pugh bepaald, vnl A, B. N=108 , Follow-up 6 maanden.	Y-90 radioembolisatie Glas microsferen	**Overleving** Trend richting langere mediane overleving bij patiënten zonder PVT. Mediane overleving zonder PVT: 15,4 maanden; met PVT 10,0 maanden (tak PVT) – 4,4 maanden (hoofdvene PVT) **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons Partiële respons (WHO) 42,2%, stabiele ziekte 34,7%, progressie 23,1%. Wanneer gestratificeerd op aanwezigheid PVT, geen verschil in bilirubinetoxiciteit tussen groepen.	Fase II studie naar de toepassing van radioembolisatie met Y-90-microsferen bij HCC. Ongeveer 1/3 van de patiënten had vena porta trombose (PVT). Resultaten wijzen er op dat deze techniek goed getolereerd wordt en er zijn veelbelovende effecten wat betreft antitumor activiteit.	C
Atassi 2008[69]	Serie	Patiënten met HCC of levermetastasen. N= 327, waarvan n=190 HCC Follow-up 3-6 maanden	Y-90 radioembolisatie	**Overleving** Niet gerapporteerd **Andere uitkomstmaten** Afwijkingen op CT scan/ MRI of gestoorde leverfunctie. In de HCC groep hadden 7 patiënten afwijkingen van de galwegen, bij 13 patiënten was sprake van graad 3-4 bilirubine toxiciteit	Publicatie die de gevolgen voor de galwegen en galproductie beschrijft bij patiënten die behandeld zijn met radioembolisatie (Y-90). Conclusie van de auteurs is dat Y-90 therapie bij patiënten met HCC of levermetastasen acceptabele galtoxiciteit heeft. Voor langere termijn gevolgen is verder onderzoek nodig. De risico's en voordelen afwegend van RE, achten de	C

					auteurs de bijwerkingen klinisch acceptabel. De verdeling van de verschillende levermetastasen is niet aangegeven.	
Sangro 2008[114]	Retrospectieve serie	Patiënten met HCC die RE hebben ondergaan N=45 Follow-up onduidelijk	Y-90 radioembolisatie. Hars microsferen	**Andere uitkomstmaten** Bij 20% (n=9) ontwikkelde zich in de eerste 60 dagen geelzucht en ascites. In de meest ernstige gevallen (n=3) werd veno-occlusie gezien. Child-Pugh classificatie niet genoemd, maar er werd wel rekening gehouden met de eventuele aanwezigheid van chronische leverziekte.	Studie naar specifiek leverschade als bijwerking van RE. Conclusie auteurs: In het bijzonder na eerdere anti-neoplastische CT kan RE resulteren in zeldzaam maar levensbedreigende vorm van het leversinus obstructie syndroom.	C
Sangro 2006[115]	Retrospectieve serie	Niet reseceerbaar HCC N=24 Child-Pugh A. (n=21 evalueerbaar voor tumorrespons), Mediane follow-up 12,5 maanden.	Y-90 radioembolisatie Hars microsferen	**Overleving** Mediane overall overleving 7 maanden (CI 2-12). 1-jaars overleving 30%. **Andere uitkomsten** Tumor respons rate (RECIST) 23,8%, tumorcontrole 100%. Progressie bij 53% na mediaan 3 maanden. Toxiciteit Geelzucht bij 2 patiënten, 2 gerapporteerde overlijden gerelateerd aan de behandeling.	Significant percentage tumorgroei controle. Auteurs concluderen dat RE een significant anti tumor effect heeft bij HCC en veilig kan worden uitgevoerd, zelfs bij cirrotische patiënten, als strikte selectiecriteria worden toegepast.	C

Geschwind 2004[116]	Serie Retrospectief Niet vergelijkend	Patiënten met HCC (n=54 Okuda I, n=26 Okuda II) 70% met levercirrose. Child-Pugh classificatie bepaald. N=80	Y-90 RE Glas microsferen Zowel gedeeltelijk als hele lever-behandelingen. Meerdere behandelingen bij 40% ptn.	**Overleving** Bij Okuda stadium I: overall 1-jaars overleving 63% en mediane overleving 20,6 maanden. Bij Okuda stadium II: overall 1-jaars overleving 51% en mediane overleving 12,6 maanden. Bij 4 patiënten fungeerde radioembolisatie als brug naar transplantatie. Overleving was gecorreleerd aan (onder meer) Child-Pugh klasse (Child klasse A 567 (452-812) dagen vs B 245 (155-384) dagen, p = .007). **Andere uitkomsten** Bijwerkingen: Eén sterfgeval door leverfalen, vermoedelijk gerelateerd aan de behandeling.	Review van effectiviteit en veiligheid van radioembolisatie.	C
Kumar 2007[117]	Prospectieve serie	Inoperabel HCC N=93. follow-up 36 maanden	Rh-188 lipiodol Transarterial radionuclide therapy (TART).	**Overleving** Mediane overleving Overall 356 dagen. Responders 980 dagen Stabiele ziekte 336 dagen Progressie 118 dagen. Overleving na 6 maanden 100%, na 9 95%, na 12 90%, na 24 58%, nas 36 maanden 30%. **Andere uitkomstmaten** Tumor respons (WHO) Complete respons bij 5 patiënten (8%), partiële respons bij 17 (25%). stabiele ziekte bij 35% (n=23) progressie 32% (n=21). Geen ernstige bijwerkingenanders dan koorts, misselijkheid en milde pijn gedurende de eerste dagen.	Auteurs concluderen dat de therapie veilig, effectief en veelbelovend is voor patiënten met HCC en met een gunstig kosten-baten profiel.	C

Intrahepatisch Cholangiocarcinoom (ICC)

Saxena 2010[25]	Prospectieve serie niet vergelijkend	Niet reseceerbaar ICC, n=25 mediane follow-up 8,1 maanden (0,4-56) Mediane follow-up overlevers na 1 maand (n=23) 8,9 maanden (1,5-56)	Y-90 RE (hars)	**Overleving** Mediane overleving: Mediane overleving na behandeling 9,3 maanden. 6maands overleving 56%, 1-jaars overleving 40%, 2-jaars overleving 27%, 3-jaars overleving 13%. Twee patiënten met vergevorderde symptomen en een ECOG performance status van 2, overleden binnen 1 maand. Mediane overleving na diagnose was 20,4 maanden. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons (RECIST) (n=23) Partiële respons n=6 (24%) Stabiele ziekte n=11 (48%) Progressie n=5 (20%) 1 patiënt kwam na behandeling in aanmerking voor resectie. Toxiciteit Vermoeidheid (64%), voorbijgaande buikpijn (40%) en misselijkheid (16%). Bij 2 patiënten (8%) graad III bilirubine / albumine toxiciteit. Bij 1 patiënt (4%) graad III alkalische fosfatase toxiciteit.	Doel van deze studie was het presenteren van gegevens over de veiligheid en effectiviteit van Y-90 radioembolisatie bij niet reseceerbaar ICC. Prognostische variabelen voor een betere overleving waren perifere tumor (vs infiltratief) en een ECOG performance status van 0 (vs 1 en 2). Conclusie van de auteurs is dat Y-90 radioembolisatie een relatief veilige en effectieve behandeling is voor niet reseceerbaar ICC die, in afwezigheid van andere effectieve therapie opties, verder onderzoek vereist.	C
Ibrahim 2008[118]	Open label cohort Serie	Niet reseceerbaar ICC, N=24, follow-up 4 jaar.	Y-90 radioembolisatie (glas)	**Overleving** Mediane overleving (n=24): 14,9 maanden Mediane overleving ECOG performance score 0 31,8 maanden, score 1 6,1 maanden, score 2 1 maand. Mediane overleving zonder PVT 31,8 maanden, met PVT 5,7 maanden. Mediane overleving met perifere tumor 31,8 maanden, met periductale infiltratieve tumor 5,7 maanden. **Andere uitkomstmaten** Tumorrespons(n=22) (WHO:) partiële respons 27% (n=6)	Doel van de studie is het presenteren van gegevens over Y-90 radioembolisatie bij patiënten met niet reseceerbaar ICC. Auteurs concluderen dat RE een veilige en effectieve behandel optie bij ICC kan zijn. Meer onderzoek in gecontroleerde omstandigheden is nodig.	C

		Stabiele ziekte 68% (n=15) Progressie 5% (n=1). Toxiciteit: Vermoeidheid bij 75% (n=18) en voorbijgaande buikpijn bij 42% (n=10). Graad III bilirubine toxiciteit bij 1 patiënt en gastroduodenale zweer bij 1 patiënt.

Gebruikte afkortingen: SIRT –Selective Internal Radiation Therapy; RE – Radioembolisation; Y-90 – Yttrium-90; Rh-188 – Rhenium-188; Ptn – patiënten; RCT – randomized controlled trial; CT – chemotherapie; HAI – hepatic artery infusion; HAC – hepatic artery chemotherapy; TACE – transarterial chemo embolisation; HCC – hepatocellulair carcinoom; ICC – intrahepatisch cholangiocarcinoom; PVT – portal vein thrombosis; CI – confidence interval; TTP – tijd tot tumorprogressie; PFS – progression free survival; RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; WHO – World Health Organisation; OS – overall survival; CR – complete respons; PR – partiële respons; SD – stable disease; PD – progressive disease; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; KvL – Kwaliteit van Leven

Bijlage 7: Overzicht gepubliceerde standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Aetna[119]	Amerikaanse verzekeraar	Aetna beschouwt intrahepatische microsferen (TheraSpheres® en SIR Spheres®) medisch noodzakelijk bij de behandeling van niet-reseceerbare primaire HCC en niet reseceerbare colorectale levermetastasen. Daarnaast wordt deze behandeling medisch noodzakelijk beschouwd bij symptomatische behandeling van functionele neuro-endocriene tumoren in de lever (carcinoïd tumoren en endocriene tumoren afkomstig van de pancreas). In carcinoïd tumoren worden intrahepatische microsferen alleen medisch noodzakelijk geacht bij patiënten refractair voor octreotide voor beperking symptomen van een carcinoïd syndroom. Voor alle andere indicaties wordt deze behandeling nog als experimenteel en in de onderzoeksfase beschouwd.	Mei 2010
CIGNA[120]	Amerikaanse verzekeraar	CIGNA vergoedt en beschouwt de behandeling radioembolisatie met Yttrium-90 microsferen (SIR-Spheres® of TheraSpheres®) als medisch noodzakelijk bij de indicaties niet-reseceerbare colorectale levermetastasen, niet-reseceerbare metastasen van primaire neuro-endocriene tumoren (NET) (carcinoïd, tumoren afkomstig van Eilandjes van Langerhans, endocriene pancreas tumoren), niet-reseceerbare primaire HCC. Voor alle andere indicaties wordt behandeling niet vergoed, aangezien deze nog als experimenteel, in de onderzoeksfase of onvoldoende bewezen wordt geacht.	April 2010
CTAF	California Technology Assessment Forum. Community forum met als doel evidence-based informatie over veiligheid en effectiviteit van nieuwe behandelingen en technologieën te verschaffen	Radioembolisatie als behandeling bij niet-reseceerbare colorectale levermetastasen levert nog onvoldoende verbetering op in gezondheid, getoetst volgens 4/5 criteria van CTAF: (wetenschappelijke bewijslast moet conclusies mogelijk maken betreffende effectiviteit gemeten in gezondheidsuitkomsten (overleving, kwaliteit van leven en toxiciteit); technologie moet verbetering in gezondheid; technologie moet minstens gelijkwaardig zijn aan gebruikelijke standaarden; technologie moet toegepast worden buiten onderzoekssetting)	Februari 2010
CADTH[121]	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Nationaal onafhankelijk instituut dat Canadese overheidsinstanties	Er bestaat beperkte bewijslast afkomstig van case series dat behandeling van primaire HCC met Yttrium-90 microsferen in de palliatieve setting kan leiden tot verkleining van de tumor en mogelijk tot levensverlenging. Bij sommige patiënten is deze tumorverkleining voldoende om voor leverresectie in aanmerking te komen. Yttrium-90 radioembolisatie lijkt goed te worden verdragen, maar ernstige complicaties en sterfgevallen zijn voorgekomen. Verbetering in patiëntselectie kan	September 2007

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
	betrokken bij besluitvorming in de gezondheidszorg, van adviseert over effectiviteit en werkzaamheid van medicatie en medische technologieën.	leiden tot risicoreductie.	
MSAC[122]	Medical Service Advisory Committee Onafhankelijke Australische Commissie die de Minister adviseert over veiligheid en (kosten)effectiviteit van nieuwe en bestaande medische technologieën.	MSAC heeft de Australische minister geadviseerd tijdelijk overheidsfinanciering ter beschikking te stellen voor eerstelijns behandeling met Yttrium-90 SIR-Spheres® in combinatie met systemische chemotherapie (5-FU/LV) bij patiënten met niet-reseceerbare colorectale levermetastasen. Dit onder voorwaarde van datacollectie en reportage binnen 3 jaar. MSAC acht onvoldoende bewijs voor behandeling van niet-reseceerbare HCC met SIR-Spheres® en adviseert hier geen publieke gelden voor ter beschikking te stellen.	November 2005
NICE[65,67]	National Institute for Health and Clinical Excellence Brits onafhankelijk instituut met als doel richtlijnen en standpunten te verschaffen voor medische behandelingen	Huidige geldige richtlijn voor radioembolisatie bij patiënten met colorectale levermetastasen. Er lijkt voldoende bewijs voor de veiligheid van de behandeling. Wat betreft de werkzaamheid lijkt radioembolisatie te leiden tot verkleining van de tumor. Er is nog onvoldoende bewijs voor winst in overleving en verlichting van symptomen. Revisie, waarbij tevens geconcludeerd wordt dat nog onduidelijk is hoe tumorrespons zich vertaald naar overleving of verbetering in kwaliteit van leven.	September 2004, 2010/2011

Bijlage 8: Overzicht richtlijnen

Organisatie	Standpunt	Datum
Multidisciplinaire richtlijnen colorectale levermetastasen[1]	Gebruik van radioembolisatie komt niet voor in de richtlijnen. Wel wordt geadviseerd combinatiebehandelingen met chemotherapie alleen binnen onderzoeksverband uit te voeren.	Augustus 2006
American College for Radiology (ACR)[126,127]	ACR is een Amerikaanse non-profit organisatie van oa radiologen en radiotherapeutisch oncologen, die met regelmaat richtlijnen opstelt voor artsen om veilige en effectieve radiologische zorg voor patiënten te bevorderen en ter bevordering van de radiologische wetenschap. In de praktijkrichtlijn uit 2008 worden niet-reseceerbare primaire en secundaire levertumoren als indicatie genoemd voor radioembolisatie met microsfeer brachytherapie. Verwacht kan worden dat patiënten een langere ziektevrije interval hebben en mogelijk een langere overleving. In de bijbehorende Appropriateness Criteria uit 2007 wordt genoemd dat radioembolisatie net zo effectief kan zijn als (chemo)embolisatie, maar dat er slechts beperkte gegevens over beschikbaar zijn. Voorwaarden voor radioembolisatie zijn een goede leverfunctie en een levensverwachting > 3 maanden. Contra-indicaties bestaan oa uit >70% tumorbelasting van de lever, trombose van de vena porta, hoge bilirubine waardes.	2007, 2008
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)®[128]	Het NCCN is een non-profit samenwerking van 21 wereldwijd toonaangevende kankercentra met als doel verbeteren van kwaliteit en effectiviteit van zorg aan kankerpatiënten. In de NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology™ voor hepato-biliaire tumoren (v.1.2010) wordt vermeld dat bij HCC alleen patiënten in aanmerking komen voor embolisatie therapie (waaronder radioembolisatie) met niet-reseceerbare tumoren, zonder extrahepatische metastasen, die niet in aanmerking komen voor ablatie. In de NCCN Guidelines™ for Colon Cancer (v.2.2010) bleek er geen consensus over gebruik van radioembolisatie bij chemotherapie refractaire patiënten met colorectale metastasen overwegend in de lever. In de NCCN Guidelines™ for Neuro-endocriene Tumors (v.2.2009) wordt radioembolisatie als één van de behandelopties genoemd bij metastasen overwegend in de lever gelokaliseerd van primaire neuro-endocriene tumoren (carcinoïd, eilandjes van Langerhans).	2009, 2010
Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium (REBOC)[35]	Het (REBOC) is een internationale groep die zich bezig houdt met radioembolisatie therapie. In een in 2007 gepubliceerd consensus rapport stelt het consortium dat er voldoende evidence is die de veiligheid en effectiviteit van Yttrium-90 microsfeer therapie bij geselecteerde patiënten ondersteunt. Het betreft patiënten met: Niet reseceerbare primaire levercarcinomen of levermetastasen, waarbij de tumorlast voornamelijk in de lever is en die een levensverwachting van tenminste 3 maanden hebben. Bij colorectale	Mei 2007

Organisatie	Standpunt	Datum
	levermetastasen kan radioembolisatie worden gegeven als monotherapie na falen van eerstelijns chemotherapie, in combinatie met FUDR (floxuridine) tijdens eerstelijns therapie, of in klinisch onderzoek tijdens eerste- en tweedelijns therapie.	
European Society of Medical Oncologists (ESMO)[20]	In een recente update van de Europese ESMO clinical practice guidelines worden resultaten van radioembolisatie met Y-90 microsferen als veelbelovend genoemd bij inoperabel HCC als 'brug' therapie naar hepatectomie of levertransplantatie, of als belangrijkste therapie bij patiënten met een diffuse verspreiding van de tumor in de lever.	Mei 2010

Bijlage 9: Lopende klinische studies

Bijlage 9.a.: Colorectale levermetastasen

Recruiting Yttrium Microspheres With Cetuximab Plus Irinotecan for Patients With Advanced Colorectal Cancer Mets to Liver

Conditions:	Colon Cancer; Colorectal Cancer
Interventions:	Drug: SIR-spheres Agent Administration; Drug: Cetuximab; Drug: Irinotecan
Sponsors:	M.D. Anderson Cancer Center; Sirtex Medical
Phase:	Phase II
Number Enrolled:	60
Funded By:	Other / Industry
Study Design:	Allocation: Randomized; Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study; Intervention Model: Single Group Assignment; Masking: Single Blind (Subject); Primary Purpose: Treatment
Completion Date:	
Outcome Measure:	Progression Free Survival

Recruiting Comparing Hepatic Intra-Arterial Injection of Yttrium-90 Microspheres Versus Fluorouracil (5FU) in Colorectal Cancer Metastatic to the Liver Only

Conditions:	Colorectal Neoplasm; Liver Metastases
Intervention:	Device: SIR Spheres intra-arterial hepatic
Sponsors:	Jules Bordet Institute; University Hospital, Ghent
Phase:	Phase III
Number Enrolled:	
Funded By:	Other
Study Design:	Allocation: Randomized; Control: Active Control; Endpoint Classification: Efficacy Study; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date:	
Outcome Measure:	

Recruiting Quality of Life in Patients Undergoing Embolization Using Yttrium Y 90 Glass Microspheres for Primary or Metastatic Liver Cancer

Conditions:	Liver Cancer; Metastatic Cancer
Interventions:	Other: survey administration; Procedure: quality-of-life assessment; Radiation: yttrium Y 90 glass microspheres
Sponsors:	Robert H. Lurie Cancer Center; National Cancer Institute (NCI)
Phase:	
Number Enrolled:	100
Funded By:	Other / NIH
Study Design:	
Completion Date:	
Outcome Measures:	Quality of life as measured by the FACT-Hep version 4 survey on quality of life; Change in quality of life over time

Recruiting FOLFOX Plus SIR-SPHERES MICROSPHERES Versus FOLFOX Alone in Patients With Liver Mets From Primary Colorectal Cancer

Conditions:	Colorectal Cancer; Colorectal Carcinoma; Liver Metastases
Interventions:	Drug: Systemic chemotherapy (FOLFOX); Device: SIR-Spheres yttrium-90 microspheres
Sponsor:	Sirtex Medical
Phases:	Phase II / Phase III
Number Enrolled:	450

Funded By: Industry
Study Design: Allocation: Randomized;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Parallel Assignment;
Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date: December 2011
Outcome Measure: progression free survival

Recruiting Radiofrequency Ablation, Chemoembolization, and/or Radioembolization in Treating Patients With Liver Cancer That Cannot Be Removed by Surgery

Condition: Liver Cancer
Interventions: Drug: cisplatin; Drug: doxorubicin hydrochloride;
Drug: mitomycin C;
Procedure: radiofrequency ablation;
Radiation: yttrium Y 90 glass microspheres
Sponsors: Northwestern University;
National Cancer Institute (NCI)
Phase: Phase II
Number Enrolled: 258
Funded By: Other / NIH
Study Design: Allocation: Randomized;
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Parallel Assignment;
Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date: August 2018
Outcome Measures: Response rate at 6 months in patients with ablatable disease; Time to progression in patients with non-ablatable disease; Characterize the safety and toxicity profile of these regimens; Determine tumor response, time to progression, and the need for subsequent treatment in these patients; Characterize change in quality of life and performance status in these patients

Recruiting Radiolabeled Glass Beads in Treating Patients With Metastatic Liver Cancer That Cannot Be Removed by Surgery

Conditions: Liver Cancer; Metastatic Cancer
Intervention: Radiation: yttrium Y 90 glass microspheres
Sponsors: Robert H. Lurie Cancer Center;
National Cancer Institute (NCI)
Phase: Phase II
Number Enrolled: 500
Funded By: Other / NIH
Study Design: Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date:
Outcome Measures: Proportion of patients completing scheduled treatment plan; Response; Survival time; Adverse experiences

FOXFIRE: An open-label randomised phase III trial of 5-Fluorouracil, OXaliplatin and Folinic acid +/- Interventional Radio-Embolisation as first line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-predominant metastatic colorectal cancer

ISRCTN: ISRCTN83867919
Sponsor: University of Oxford (UK)
Date assigned: 29 August 2008

Conditions: Colorectal cancer with liver only or liver dominant metastases
Intervention: Arm A: Systemic OxMdG chemotherapy: oxaliplatin, folinic acid (FA) and 5-fluorouracil (5-FU)
Arm B: SIR-Spheres® radioembolisation (RE) plus systemic OxMdG chemotherapy: oxaliplatin, FA and 5-FU

Phase:	Phase III
Number enrolled:	490
Study design	Open label multicentre randomised controlled phase III study
Completion date:	
Outcome measures:	Primary: Overall survival (OS) Secondary: Progression free survival (PFS); Liver-specific PFS; Safety and toxicity; Healthcare costs/ health economics; Quality of life (EQ-5D); Response rate; Resection rate; Percentage of patients receiving second line treatment; Interval from randomisation to start of second line treatment

Bijlage 9.b. Primaire levertumoren

Recruiting TheraSphere for Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Conditions:	Hepatocellular Carcinoma; Liver Cancer; Liver Neoplasm; Primary Liver Cancer
Intervention:	Device: TheraSphere Yttrium-90 microspheres
Sponsors:	University of California, Irvine; MDS Nordion
Phase:	
Number Enrolled:	130
Funded By:	Other / Industry
Study Design:	Control: Uncontrolled; Intervention Model: Single Group Assignment; Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date:	June 2011
Outcome Measures:	The protocol allows for prospective collection of data. There is no randomization to an alternative form of therapy. However, we measure tumor response after treatment based on CT scans and tumor markers.; Evaluate for side effects

Recruiting Radioembolization With Yttrium-90 Microspheres for Intermediate or Advanced Hepatocellular Carcinoma

Conditions:	Hepatocellular Carcinoma; Liver Cancer
Intervention:	Device: Yttrium-90 microspheres (Therasphere MDS Nordion)
Sponsors:	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; Gastro Intestinal Surgery and Liver Transplantation; The Hepato-Oncology Group: Department of Surgery, Medicine and Radiology
Phase:	Phase II
Number Enrolled:	60
Funded By:	Other
Study Design:	Endpoint Classification: Efficacy Study; Intervention Model: Single Group Assignment; Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date:	May 2010
Outcome Measures:	Time to progression (TTP); Tumor Response according to RECIST, WHO, EASL and Choi criteria; Overall survival; Safety: documentation of all adverse events; Time-to-symptomatic progression (TTSP)

Recruiting Radiolabeled Glass Beads (TheraSphere®) in Treating Patients With Primary Liver Cancer That Cannot Be Removed by Surgery

Condition:	Liver Cancer
Intervention:	Radiation: yttrium Y 90 glass microspheres
Sponsor:	University of Pittsburgh
Phase:	Phase II
Number Enrolled:	500

Funded By: Other
Study Design: Primary Purpose: Treatment
Completion Date:
Outcome Measures: Response to treatment;
Survival time from treatment; Adverse experiences

Recruiting Study to Compare Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) Versus Sorafenib in Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Condition: Hepatocellular Carcinoma
Interventions: Device: SIR-Spheres; Drug: Sorafenib tosylate
Sponsors: Singapore General Hospital;
National Cancer Centre, Singapore; National Medical Research Council (NMRC), Singapore;
Singapore Clinical Research Institute;
Sirtex Medical
Phase: Phase III
Number Enrolled: 360
Funded By: Other / Industry
Study Design: Allocation: Randomized;
Endpoint Classification: Efficacy Study;
Intervention Model: Parallel Assignment;
Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date: July 2015
Outcome Measures: Overall Survival;
Progression free survival in the liver;
Progression free survival at any site;
Tumour Response Rate (Liver +/- any sites);
Toxicity and Safety; Quality of Life (QoL);
Liver resection rate; Liver Transplantation Rate;
Time to Disease Progression

Active, not recruiting Study of SIR-Spheres Plus Sorafenib as 1st Line Treatment for Non-resectable Primary Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Condition: Hepatocellular Carcinoma
Interventions: Drug: Sorafenib; Radiation: SIR-Spheres
Sponsors: Singapore Clinical Research Institute; National Medical Research Council (NMRC), Singapore;
Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc./Bayer Schering Pharma; Sirtex Medical
Phases: Phase I / Phase II
Number Enrolled: 35
Funded By: Other / Industry
Study Design: Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study;
Intervention Model: Single Group Assignment;
Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date: June 2010
Outcome Measures: Toxicity and safety;
Tumour response rate (liver ± any site).;
Progression free survival at any site.;
Progression free survival in the liver.; Survival;
Hepatic and extra-hepatic recurrence rate.;
Quality of life.; Rate of downstaging to surgical resection or ablative therapy.

Active, not recruiting Hepatic Arterial Chemoembolization With Cisplatin or Internal Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Liver Cancer That Cannot Be Removed By Surgery

Condition: Liver Cancer
Interventions: Drug: cisplatin; Radiation: brachytherapy;
Radiation: yttrium Y 90 glass microspheres
Sponsors: University of Pittsburgh;
National Cancer Institute (NCI)
Phase: Phase III
Number Enrolled: 120

Funded By: Other / NIH
Study Design: Allocation: Randomized; Control: Active Control; Primary Purpose: Treatment
Completion Date:
Outcome Measures: Progression-free survival as assessed by tumor progression in the treated lobe of the liver;
Health-related quality of life at baseline and every 3 months;
Toxicity as measured by NCI CTCAE version 3.0

Recruiting SIR-Spheres® Microspheres Versus Transarterial Chemoembolisation in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Condition: Hepatocellular Carcinoma
Interventions: Device: Radioembolisation (SIR-Spheres® microspheres);
Drug: Transarterial Chemoembolisation
Sponsor: Sirtex Medical
Phase: Phase II
Number Enrolled: 28
Funded By: Industry
Study Design: Allocation: Randomized; Control: Active Control; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Open Label; Primary Purpose: Treatment
Completion Date: January 2011
Outcome Measures: Health-related quality of life (HRQL); Progression Free Survival (PFS); calculated from the date of first treatment; Morphological tumour response; assessed using RESIST criteria; Functional tumour response; assessed via tumour marker reduction; Survival at 6 and 12 months; Overall survival; Incidence rate of portal vein invasion; Incidence rate of extra-hepatic disease; Pharmaco-economic assessment