

*Rapport*

**Beoordeling DBC  
'radiotherapie gecombineerd met  
hyperthermie in patiënten met  
mesotheliom entmetastasen of recidief  
rectumcarcinoom'**

Op 23 december 2008 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*** 28088212

***Auteur*** Projectgroep DBC's  
***Doorkiesnummer*** (020) 797 80 08

***Bestellingen*** Extra exemplaren kunt u bestellen via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl) of telefonisch onder nummer (020) 797 88 88.

## Inhoud:

*pag.*

	<i>Samenvatting</i>
1	1. Inleiding
1	1.a. Aanleiding
1	1.b. Beoordelingsprocedures CVZ
2	1.c. Leeswijzer
3	2. Achtergrond
3	2.a. Relevante wet- en regelgeving
3	2.a.1. Beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk
4	2.a.2. Vergoeding van hyperthermie in Nederland: een lange voorgeschiedenis samengevat
5	2.b. Hyperthermie
6	2.c. Medische achtergrond
6	2.c.1. Mesothelioom entmetastasen
7	2.c.2. Recidief rectumcarcinoom
9	3. Duidelijk Pakket
10	3.a. Geneeskundige zorg
10	3.b. Stand van de wetenschap en de praktijk
10	3.b.1. Mesothelioom entmetastasen
13	3.b.2. Recidief rectumcarcinoom
18	4. Passend Pakket
19	4.a. Noodzakelijkheid
19	4.a.1. Mesothelioom entmetastasen
19	4.a.2. Recidief rectumcarcinoom
20	4.b. Effectiviteit
20	4.c. Kosteneffectiviteit
20	4.c.1. Mesothelioom entmetastasen
21	4.c.2. Recidief rectumcarcinoom
22	4.c.3. Kostenraming
22	4.c.4. Conclusie
23	4.d. Uitvoerbaarheid
25	4.e. Reacties inhoudelijke raadpleging
25	5. Conclusies waarderingsfase
25	5.a. Voorlopige conclusie CVZ
26	5.b. Risicoverevening
27	5.c. Reacties bestuurlijke veldraadpleging
28	6. Eindoordeel CVZ
42	7. Literatuurlijst

***Bijlage(n)***

1. Literatuursearch effectiviteit mesothelioom entmetastasen
2. Literatuursearch effectiviteit recidief rectumcarcinoom
3. Literatuursearch kosten-effectiviteit
4. Overzicht standpunten over de behandeling met hyperthermie
5. Overzicht kenmerken studies recidief rectum carcinoom:  
effectiviteit en level of evidence
6. Overzicht kenmerken studies recidief rectum carcinoom:  
behandelingsschema

## Samenvatting

### ***Radiotherapie + Hyperthermie***

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van combinatie therapie van radiotherapie (RT) en hyperthermie (HT) voor de volgende twee indicaties:

- Mesothelioom entmetastasen;
- Recidief rectumcarcinoom.

HT kan omschreven worden als “een toestand van verhoogde temperatuur van een cel of weefsel, boven zijn normale fysiologische temperatuur”. RT en HT worden gecombineerd in de veronderstelling dat celdodende effecten van deze behandelingsmethoden elkaar aanvullen. Voor beide indicaties is het doel van de behandeling een palliatief effect bereiken bij patiënten waar het effect van RT alleen niet meer voldoende is. Bij mesothelioom entmetastasen wordt *oppervlakkige* hyperthermie toegepast en bij recidief rectumcarcinoom *diepe* hyperthermie.

### ***Stand van de wetenschap en praktijk***

#### *Mesothelioom entmetastasen*

De kwaliteit van de enige geïdentificeerde studie is matig. Het betreft een retrospectieve vergelijkende studie met een klein aantal patiënten. Het CVZ vindt dat er plausibele zwaarwegende argumenten zijn waarom geen bewijskracht van hoogste niveau bestaat (gerandomiseerd), namelijk de zeldzaamheid van de aandoening en het palliatieve karakter van de interventie. Uit de resultaten van de beschikbare studie blijkt dat patiënten behandeld met RT+HT meer pijnreductie hebben en er vaker sprake is van tumorcontrole in vergelijking met patiënten die behandeld zijn met alleen RT. Voor andere, minder zeldzame indicaties, is de effectiviteit van RT+HT in gerandomiseerde studies aangetoond. Op basis van het beschikbare bewijs, de retrospectieve vergelijkende studie en RCT's bij andere oppervlakkige indicaties acht het CVZ RT+HT bij mesothelioom entmetastasen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling behoort daarmee tot de te verzekeren prestatie.

#### *Recidief rectumcarcinoom*

De resultaten van één RCT en drie case series zijn meegenomen in de beoordeling. Uit de RCT blijkt geen statistisch significant verschil in uitkomstmaten ten opzichte van de standaardbehandeling, al is de tendens wel positief voor RT+HT (complete respons percentage, het percentage met complete palliatie en de duur van palliatie). De resultaten van drie case series tenderen naar een positief effect van de behandeling met RT+HT. Net als bij mesothelioom entmetastasen geldt ook voor deze indicatie dat het opzetten van kwalitatief goede RCT's lastig is vanwege het beperkte aantal patiënten en het feit dat het een palliatieve behandeling betreft. Het CVZ acht het dan ook niet aannemelijk dat in de toekomst bewijslast van hoog niveau beschikbaar komt. Het

CVZ neemt daarom bij uitzondering in beschouwing dat in de RCT-studie de tendens positief is. Deskundigen vermoeden vanwege de patiëntenpopulatie en het aantal behandelingen in de RCT een onderschatting van de toegevoegde waarde van RT+HT ten opzichte van RT. De effectiviteit van RT + diepe HT ten opzichte van RT is bij een andere indicatie, cervix carcinoom, in meerdere RCT's aangetoond. Er zijn geen redenen gevonden waarom effecten bij recidief rectumcarcinoom zouden afwijken van cervix carcinoom. Deze bevindingen tesamen in ogenschouw nemend acht het CVZ het aannemelijk dat RT+HT minstens gelijkwaardig effectief is als RT zonder HT. Derhalve concludeert het CVZ dat de behandeling van recidief rectumcarcinoom met RT+HT zorg conform stand van de wetenschap en praktijk is. De indicatie waarbij CVZ RT+HT zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk acht is beperkt tot een inoperabel recidief dat eerder bestraald is en waarbij adequate palliatie middels RT alleen niet mogelijk is.

***Niet expliciet  
uitsluiten***

Behandeling met RT+HT behoort daarmee bij de twee bovenstaande indicaties tot de te verzekeren prestaties. Op basis van de andere pakketprincipes ziet het CVZ geen reden om aan te bevelen dat de behandeling RT+HT expliciet uitgesloten zou moeten worden van de te verzekeren prestaties.

***Budgetimpact***

Een ruwe schatting van de meerkosten op jaarbasis op macro niveau ten gevolge van HT+RT ten opzichte van RT alleen resulteerde in €105.990 voor de patiëntengroep met mesotheliom entmetastasen (op basis van 10 patiënten per jaar) en €442.200 voor de patiëntengroep met recidief rectumcarcinoom (op basis van 30 patiënten per jaar).

# 1. Inleiding

## 1.a. Aanleiding

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van combinatie therapie van radiotherapie (RT) en hyperthermie (HT) voor de volgende twee indicaties:

- Mesothelioom entmetastasen;
- Recidief rectumcarcinoom.

### **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 in gevolg van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

## 1.b. Beoordelingsprocedures CVZ

### **Open omschrijving**

De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg zoals o.a. medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, Besluit zorgverzekering) is open omschreven. Dit betekent dat een nieuwe zorgvorm die conform de stand van de wetenschap en praktijk is en zorg is zoals medisch specialisten die plegen te bieden (en die niet expliciet is uitgesloten), in principe behoort tot de te verzekeren prestaties.

### **Werkwijze beoordeling**

Het CVZ beoordeelt daarom eerst of de nieuwe zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk is. 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). 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.

### **Inventarisatie**

De beoordeling van zorgvormen bestaat uit twee fases: een inventarisatiefase en een waarderingsfase.

### **Inhoudelijke raadpleging veld**

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. Na deze inventarisatie vindt een inhoudelijke veldraadpleging 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 VWS.

***Leeswijzer***

***1.c. Leeswijzer***

Dit rapport is een beoordeling van RT in combinatie met HT bij patiënten met mesothelioom entmetastasen of een recidief rectumcarcinoom. Achtergrond informatie over de behandelingmethode en de indicatiegebieden staat beschreven in hoofdstuk 2. Hoofdstuk 3 beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk van de interventie (duidelijk pakket). In hoofdstuk 4 gaat het CVZ in op de overige principes om te bepalen of sprake is van een passend pakket. Hoofdstuk 5 beschrijft de waarderingsfase en de reacties van de relevante veldpartijen. In hoofdstuk 6 formuleert het CVZ zijn eindconclusie.

## 2. Achtergrond

### 2.a. 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<sup>a</sup>.

#### **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. 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.

#### *2.a.1. 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). Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, die samen één

---

<sup>a</sup> "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg " geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen.



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 (CVZ 2007, rapport no. 254) <sup>1</sup>.

*2.a.2. Vergoeding van hyperthermie in Nederland: een lange voorgeschiedenis samengevat*

***Ziekenfondsraad***

Op 8 januari 1995 heeft de Ziekenfondsraad per brief het volgende advies uitgebracht aan de Minister van VWS naar aanleiding van het ontwikkelingsgeneeskundeproject “diepe hyperthermie” <sup>2</sup>: “*De effectiviteit en de doelmatigheid van de gecombineerde behandeling met hyperthermie is voor een aantal indicaties op dit moment van dien aard, dat het gerechtvaardigd is deze behandeling als medisch aanvaardbaar te beschouwen. De kosten van de behandeling zullen volgens de raad voor vergoeding in aanmerking moeten komen.*” (blz. 3). Dit advies resulteerde echter nog niet in een besluit van de Minister tot vergoeding. De Minister vroeg in juni 1995 een advies van de Gezondheidsraad (GR) aan.

***Gezondheidsraad***

Op basis van de resultaten van het eerder genoemde ontwikkelingsgeneeskundeproject heeft de GR op 10 juli 1998 het advies uitgebracht dat voor enkele specifieke indicaties vaststaat dat behandeling met HT (als aanvulling op RT) voor de patiënt winst oplevert (in vergelijking tot alléén RT). Deze indicaties omvatten ondermeer: recidief borstkanker, baarmoederhalskanker, maligne melanomen en bepaalde hoofd/halstumoren.

***Afwijzing van HT***

Op 3 maart 1999 heeft de Minister een brief aan de kamer

<b>als aanspraak ziekenhuiszorg</b>	verstuurd met een afwijzing van HT als een onderdeel van de aanspraak ziekenhuiszorg in de Ziekenfondswet. Dit was gebaseerd op het feit dat aan de hand van het GR rapport de Minister heeft geconstateerd dat het geen zorg betreft die gebruikelijk is in de kring der beroepsgenoten <sup>3</sup> .
<b>Reguliere ziekenhuiszorg bij vergevoerd stadium van cervixcarcinoom</b>	Op 15 juli 1999 verzond de Minister een brief aan de Kamer met een nuancering van het eerder genomen standpunt. De combinatie therapie van RT+HT wordt aangemerkt als reguliere ziekenhuiszorg in het kader van de ziekenfondswet bij patiënten met een vergevoerd stadium van cervixcarcinoom <sup>4</sup> .
<b>Diepe versus oppervlakkige hyperthermie</b>	Op 30 september 1999 verzond de Minister wederom een brief aan de Kamer over het beleidsstandpunt HT. In de brief verklaart de Minister nader dat de combinatie therapie van RT + <i>diepe</i> HT wordt aangemerkt als reguliere ziekenhuiszorg bij patiënten met een vergevoerd stadium van cervixcarcinoom. Behandeling met <i>oppervlakkige</i> hyperthermie in combinatie met RT behoort ongeacht de indicatie tot reguliere ziekenhuiszorg in de zin van de Ziekenfondswet <sup>5</sup> .
<b>HIPEC</b>	In 2007 heeft het CVZ de behandeling agressieve cytoreductie (CRS) in combinatie met Hypertherme IntraPeritoneale Chemotherapie (HIPEC) bij een uitsluitend peritoneaal gemetastaseerd colorectaal carcinoom (her)beoordeeld. Het CVZ bestendigde de conclusie dat de behandeling CRS + HIPEC sinds 2003 behoort tot de te verzekeren prestaties.
<b>2.b. Hyperthermie</b>	
<b>Definitie</b>	HT kan omschreven worden als “een toestand van verhoogde temperatuur van een cel of weefsel, boven zijn normale fysiologische temperatuur” <sup>6</sup> . Hoewel hier geen consensus over bestaat in wetenschappelijke literatuur, zijn er aanwijzingen dat kankercellen door veranderingen in de cel mogelijk meer hittegevoelig zijn dan normale cellen (celdodend effect).
<b>Rationale achter combinatie therapie</b>	Daarnaast zou een menselijke cel die relatief ongevoelig is voor RT wel gevoelig voor warmte kunnen zijn. Verder zijn er aanwijzingen dat blootstelling aan warmte het effect van RT en chemotherapie (CT) bij cellen mogelijk versterkt. Dit laatste effect drukt men bij RT uit in de thermal enhancement ratio (TER). Het thermal enhancement effect zou in kankercellen langer aanhouden dan in normale cellen. Door HT toe te passen nadat de thermal enhancement in normale cellen voorbij is, zou alleen het RT effect in kankercellen worden versterkt. RT en HT worden dan ook gecombineerd in de veronderstelling dat celdodende effecten van deze behandelingsmethoden elkaar aanvullen
<b>Vormen van hyperthermie</b>	HT kan bij de behandeling van patiënten op het hele lichaam worden toegepast (algehele lichaams HT) of (loco)regionaal. Bij (loco)regionale HT kan er onderscheid worden gemaakt

tussen oppervlakkige en diepe HT. Oppervlakkige HT wordt toegepast wanneer de tumor niet dieper dan 4 cm onder de huid zit en diepe HT wordt toegepast wanneer de tumor zich meer dan 4 cm onder de huid bevindt <sup>7</sup>. In het verleden vonden behandelaren tumoren bij diepe HT de tumor lastiger te verwarmen waren. Inhoudelijk deskundigen hebben echter aangegeven dat met de huidige techniek er geen verschil meer bestaat, waardoor diep liggende tumoren net zo goed zouden verwarmd kunnen worden als oppervlakkige. In enkele centra in het buitenland wordt HT ook als op zich staande therapie gebruikt. Aangezien de waarde hiervan niet met studies wetenschappelijk is aangetoond wordt HT in Nederland alleen gebruikt in combinatie met RT en/of CT.

## **2.c. Medische achtergrond**

### *2.c.1. Mesothelioom entmetastasen*

#### **Mesothelioom**

Het mesothelioom is een vorm van kanker die voornamelijk voorkomt in het borstvlies (borstvlieskanker). Bij een klein percentage patiënten (5 tot 10%) zit de ziekte niet in het borstvlies (pleura), maar in het buikvlies (peritoneum) of hartzakje (pericard) <sup>8</sup>. Er kunnen uitzaaiingen optreden door verspreiding van kwaadaardige cellen bij een interventie zoals een biopsie of punctie. De cellen worden dan middels de naald versleept naar een andere plek, vaak dicht bij het huidoppervlak. De zo ontstane metastasen worden ook wel entmetastasen genoemd. Symptomatische entmetastasen zijn vaak zeer pijnlijk <sup>9</sup>.

#### **Entmetastasen**

#### **Incidentie en prognose**

In 2005 kregen in Nederland 460 personen een mesothelioom, terwijl het aantal sterfgevallen ten gevolge van deze aandoening op hetzelfde niveau lag <sup>10</sup>. Bijna 90% van de patiënten met mesotheliomen is man. De gemiddelde prognose na diagnose bedraagt 9 tot 13 maanden (onbehandelde patiënten) <sup>11</sup>. De overleving na 5 jaar (met behandeling) is <10% <sup>10</sup>. Medisch specialisten schatten dat jaarlijks ±10-35% van de patiënten met mesotheliomen, entmetastasen hebben die palliatieve behandeling behoeven <sup>b</sup>.

#### **Asbest**

In vrijwel alle gevallen van borstvlieskanker zijn asbestvezels de oorzaak van het ontstaan van deze ziekte. Pas in de jaren 60 is deze relatie vastgesteld. De helft van de personen die deze aandoening krijgen is tussen de 60 en 75 jaar, aangezien het mesothelioom meestal zo'n 20 tot 30 jaar na asbestblootstelling wordt gediagnosticeerd <sup>10</sup>.

#### **Standaard behandeling mesothelioom**

Behandeling is vrijwel altijd palliatief. Operatief ingrijpen is alleen een optie in stadium IA met een zeer gelokaliseerde tumor van het epitheliale type <sup>12</sup>. Een deel van de patiënten

<sup>b</sup> 6 inhoudelijk deskundigen zijn om hun mening gevraagd

wordt palliatief met RT behandeld <sup>13</sup>. CT wordt soms experimenteel toegepast <sup>12</sup>.

***Preventie en  
behandeling  
entmetastasen***

In richtlijnen wordt aanbevolen om de insteekopeningen van punctie- of trocarsplaatsen en het onderliggende traject preventief te behandelen met RT, aangezien mesotheliomen de neiging hebben op die plaatsen naar buiten te groeien (entmetastasen). Dit kan voor de patiënt zeer hinderlijk zijn <sup>12</sup>. Wanneer eenmaal entmetastasen zijn ontstaan worden deze ook palliatief met RT behandeld.

***Radiotherapie +  
oppervlakkige  
hyperthermie bij  
entmetastasen***

Hoewel RT traditioneel de enige behandelings optie is voor symptomatische entmetastasen, vallen de resultaten tegen. Door het RT effect te versterken met *oppervlakkige* HT zouden mogelijk meer patiënten een palliatief effect ondervinden en het effect zou mogelijk van langere duur zijn. HT wordt in deze context één tot enkele uren na bestraling toegepast.

*2.c.2. Recidief rectumcarcinoom*

***Rectumcarcinoom***

Met een rectumcarcinoom wordt een tumor bedoeld in de laatste 12-15 cm van de dikke darm. Het betreft vrijwel altijd een adenocarcinoom (ca 98%) <sup>14</sup>. Een recidief rectumcarcinoom is gedefinieerd als een terugkeer van een eerder verwijderd rectumcarcinoom in de bekkenstreek.

***Prevalentie***

In Nederland is dikkedarmkanker (colon/rectum) met 14% van het totale aantal tumoren bij mannen de meest voorkomende tumor na prostaat- (21%) en longkanker (16%). Bij vrouwen is het de frequentste tumor (13%) na borstkanker (33%). In 2005 was de incidentie van patiënten met dikkedarmkanker 10.000 in Nederland <sup>10</sup>. Hiervan hadden naar schatting 25-40% een rectumcarcinoom. Uit een Nederlands onderzoek is een recidief percentage na een eerder verwijderd rectumcarcinoom van 5% na 2 jaar gebleken <sup>15</sup>.

***Prognose***

Met behandeling is het overlevingspercentage na vijf jaar bij het rectumcarcinoom gestegen van 31% naar 59% in de periode van 1955-2002 <sup>16</sup>. Deze stijging kan met name worden verklaard door verbeterde diagnostiek en behandeling.

***Standaard  
behandeling  
recidief  
rectumcarcinoom***

Ook voor recidieve rectumcarcinomen geldt dat chirurgie de enige mogelijkheid tot genezing is <sup>17</sup>. Echter veel patiënten met een recidief komen niet meer in aanmerking voor resectie door de ligging of vergroeiing. RT en/of CT zijn de voornaamste behandelmethodes in deze groep.

***Radiotherapie +  
hyperthermie***

Voor patiënten waarbij resectie van het lokaal recidief niet mogelijk is en die al een eerdere resectie hebben ondergaan en reeds eerder zijn bestraald rest vaak alleen nog palliatieve behandeling <sup>17</sup>. Doordat deze patiënten al eerder zijn

bestraald, kan er nog maar in beperkte mate worden herbestraald. Vaak is deze dosering te laag voor adequate palliatie. Door *diepe* HT toe te voegen aan de RT zou het palliatieve effect mogelijk versterkt worden. HT wordt in deze context één tot enkele uren na bestraling toegepast.

### 3. Duidelijk Pakket

#### **Samenvatting**

Combinatietherapie met RT en HT kan zonder twijfel worden aangemerkt als 'geneeskundige zorg' en is daarmee een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw, *indien* tevens voldaan is aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

#### ***Mesothelioom entmetastasen***

De kwaliteit van de enige geïdentificeerde studie (level of evidence B) is matig. Het betreft een retrospectieve vergelijkende studie met een klein aantal patiënten. Het CVZ vindt dat er plausible zwaarwegende argumenten zijn waarom geen bewijskracht van hoogste niveau bestaat, namelijk de zeldzaamheid van de aandoening en het palliatieve karakter van de interventie. Uit de resultaten van de beschikbare studie blijkt dat patiënten behandeld met RT+HT meer pijnreductie hebben en er vaker sprake is van tumorcontrole in vergelijking met patiënten die behandeld zijn met alleen RT. Voor andere, minder zeldzame indicaties, is de effectiviteit van RT+HT in gerandomiseerde studies aangetoond. Op basis van het beschikbare bewijs, de retrospectieve vergelijkende studie en RCT's bij andere oppervlakkige indicaties acht het CVZ RT+HT bij mesothelioom entmetastasen zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling behoort daarmee tot de te verzekeren prestatie.

#### ***Recidief rectumcarcinoom***

De resultaten van één RCT en drie case series zijn meegenomen in de beoordeling. Uit de RCT blijkt geen statistisch significant verschil in uitkomstmaten ten opzichte van standaardbehandeling, al is de tendens wel positief voor RT+HT (complete respons percentage, het percentage met complete palliatie en de duur van palliatie). De resultaten van drie case series tenderen naar een positief effect van de behandeling met RT+HT. Net als bij mesothelioom entmetastasen geldt ook voor deze indicatie dat het opzetten van kwalitatief goede RCT's lastig is vanwege het beperkte aantal patiënten en het feit dat het een palliatieve behandeling betreft. Het CVZ acht het dan ook niet aannemelijk dat in de toekomst bewijslast van hoog niveau beschikbaar komt. Het CVZ neemt daarom bij uitzondering in beschouwing dat in de RCT-studie de tendens positief is. Deskundigen vermoeden vanwege de patiëntenpopulatie en het aantal behandelingen in de RCT een onderschatting van de toegevoegde waarde van RT+HT ten opzichte van RT. De effectiviteit van RT + diepe HT ten opzichte van RT is bij een andere indicatie, cervix carcinoom, in meerdere RCT's aangetoond. Er zijn geen redenen gevonden waarom effecten bij recidief rectumcarcinoom zouden afwijken van cervix carcinoom. Deze bevindingen tesamen in ogenschouw nemend acht het CVZ het aannemelijk dat RT+HT minstens gelijkwaardig effectief is als RT zonder HT. Derhalve concludeert het CVZ dat de behandeling van recidief rectumcarcinoom met RT+HT zorg conform stand van de wetenschap en praktijk is. De indicatie waarbij CVZ RT+HT zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk acht is beperkt tot een inoperabel recidief dat eerder bestraald is en waarbij adequate palliatie middels RT alleen niet mogelijk is.

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?

### **3.a. Geneeskundige zorg**

Combinatietherapie met RT en HT kan zonder twijfel 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.

### **3.b. Stand van de wetenschap en de praktijk**

Het CVZ heeft in december 2007 voor beide indicaties een literatuursearch verricht met de zoektermen mesothelioom/rectumcarcinoom en RT en HT. De exacte zoektermen en de resultaten staan in Bijlage 1 en Bijlage 2 weergegeven. Ook de reden van inclusie/exclusie is per publicatie weergegeven in Bijlage 1 en Bijlage 2. In de volgende paragrafen worden de geïncludeerde studies besproken. Deze beschrijving was voorgelegd aan zeven inhoudelijke deskundigen waaronder radiotherapeuten, oncologische internisten, een chirurgische oncoloog en een HTA deskundige. Hun commentaar is in de tekst verwerkt.

#### *3.b.1. Mesothelioom entmetastasen*

##### **Resultaten**

Maar één relevante studie, een retrospectieve vergelijkende studie met historische referentie groep, werd geïdentificeerd.

**Beschrijving studie** De enige geselecteerde studie (De Graaf-Strukowska et al., 1999) beschrijft de resultaten van een retrospectief vergelijkend onderzoek met een historische referentie groep<sup>18</sup>. In deze studie werd een subpopulatie van patiënten met mesothelioom entmetastasen (n=21) behandeld met RT+HT. Hiervan werden van achttien patiënten data geanalyseerd. De uitkomsten van deze achttien patiënten werden vergeleken met een historische referentie groep van 24 patiënten. In de groep die met HT behandeld was, zijn er relatief meer patiënten met pijnreductie (15/16 vs. 13/22) en hield de pijnreductie langer aan (mediaan: 87 vs. 63 dagen). Daarnaast was er in meer patiënten dan in de conventionele groep een tumor respons en een langere duur van de tumor respons (mediaan: 88 vs. 64 dagen). Minder patiënten in de HT groep hadden een terugkeer van pijn binnen het RT veld, maar wel meer buiten het RT veld. In het laatste geval zijn patiënten nog niet uitbehandeld, terwijl patiënten met terugkeer van pijn binnen het RT vlak dat wel zijn. Overleving wordt niet gerapporteerd en de verschillen tussen de twee behandelingsgroepen zijn door de auteurs niet statistisch getoetst omdat de RT groep een historische referentie groep was. Uit eigen calculatie blijkt het percentage patiënten met

pijnreductie en tumorcontrole groter te zijn in de RT+HT groep. In deze groep was het percentage patiënten met pijnreductie 94% ( $\pm 12\%$ ) en in de RT groep 59% ( $\pm 21\%$ ) [95% BI<sup>c</sup>]. Het percentage patiënten met tumorrespons<sup>d</sup> was 94% ( $\pm 11\%$ ) versus 29% ( $\pm 19\%$ ).

De auteur geeft aan dat het grote aantal ontbrekende data gedeeltelijk kan worden verklaard door de slechte gesteldheid van de patiënten en de korte overleving van de patiënten populatie.

### **Complicaties**

Bij geen van de patiënten in de bovengenoemde studie was sprake van graad 2 toxiciteit (RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Score).

### **Standpunten van kenniscentra**

De standpunten van kenniscentra betreffende HT zijn weergegeven in Bijlage 4 en worden hieronder kort besproken.

De Gezondheidsraad (GR) verwijst direct naar mesothelioom entmetastasen, met als standpunt dat HT+RT (als aanvulling op palliatieve herbestraling bij mesothelioom entmetastasen) niet is gevalideerd door RCT's maar steunt op klinische ervaring (1998) <sup>6</sup>.

De Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) heeft in 2005 een beoordelingsrapport van HT bij 20 indicaties gepubliceerd <sup>19</sup>. Voor de indicatie pleuramesothelioom heeft de G-BA (2005) geoordeeld dat er onvoldoende bewijskracht is om de behandeling bewezen effectief te noemen. Er is geen aparte uitspraak gedaan over de behandeling van mesothelioom entmetastasen. De uitspraak heeft alleen gevolgen voor de vergoeding van HT op ambulante basis (niet vergoed). In ziekenhuizen worden HT behandelingen in combinatie met RT of CT vaak wel vergoed op basis van individuele contracten met ziekenfondsen voor een aantal indicaties. De indicaties verschillen per contract.

De Amerikaanse verzekeraar de Regence Group en het hulpverleningsprogramma Medicaid vergoeden de behandeling met (lokale) HT+RT bij patiënten met oppervlakkige tumoren van cutane of subcutane aard. Mesothelioom entmetastasen vallen binnen deze categorie <sup>20,21</sup>.

TARMED is de Zwitserse vergoedingslijst voor medische verrichtingen. Desgevraagd heeft een inhoudelijk deskundige laten weten dat in Zwitserland oppervlakkige en diepe HT is opgenomen in de vergoedingslijst van ambulante verrichtingen voor veel indicaties waaronder mesothelioom entmetastasen <sup>22</sup>.

### **Richtlijnen**

Er zijn geen richtlijnen geïdentificeerd voor de behandeling

<sup>c</sup> BI=betrouwbaarheidsinterval

<sup>d</sup> Gedefinieerd als patiënten met complete respons + patiënten met partiële respons (>50% verbetering)



van mesotheliomen waarin HT wordt genoemd.

### **Discussie**

De kwaliteit van de enige geïdentificeerde studie (level of evidence B) is matig. Het betreft een retrospectieve vergelijkende studie met historische referentie groep met een klein aantal patiënten. De verschillen tussen de twee behandelingsgroepen zijn door de auteurs niet statistisch getoetst omdat de RT groep een historische referentie groep is. Uit eigen berekeningen blijken de verschillen in pijnreductie en tumor respons statistisch significant te zijn. Er waren binnen deze studie meer patiënten met pijnreductie in de RT+HT vs. RT en er leek een langere duur van de pijnreductie te zijn. Daarnaast was er in meer patiënten een tumor respons en er leek een langere duur van de tumor respons te zijn.

Gezien de matige bewijsvoering acht het CVZ de effectiviteit van de behandeling gebrekkig onderbouwd. Echter, vanwege de zeldzaamheid van de aandoening en het palliatieve karakter van de interventie is een toekomstige RCT of een grotere vergelijkende studie nauwelijks haalbaar. De inhoudelijk deskundigen schatten dat jaarlijks in Nederland maar maximaal 10 patiënten met deze indicatie met RT+HT worden behandeld.

De effectiviteit van RT+HT is wel bij andere oppervlakkige indicaties, met grotere patiëntenpopulaties, middels gerandomiseerde studies aangetoond (recidief melanoom of metastasen <sup>23</sup>, recidief mamma carcinoom <sup>24,25</sup> en metastasen in het hoofd/hals gebied <sup>26,27</sup>).

Inhoudelijk deskundigen benadrukken dat het doel van de behandeling het laten slinken van het subcutane deel van de entmetastase is waardoor klachten als pijn en het mechanisch in de weg zitten van de tumor worden verminderd. De deskundigen zijn van mening dat dit palliatieve effect bereikt kan worden in de meerderheid van de kleine patiënten groep.

### **Conclusie**

Het CVZ vindt dat er plausibele zwaarwegende argumenten zijn waarom geen bewijskracht van het hoogste niveau bestaat, namelijk de zeldzaamheid van de aandoening en het palliatieve karakter van de interventie. Uit de resultaten van het beschikbare bewijs, een retrospectieve vergelijkende studie, blijkt dat patiënten behandeld met RT+HT meer pijnreductie hebben en er vaker sprake is van tumorcontrole in vergelijking met patiënten die behandeld zijn met alleen RT. Voor andere, minder zeldzame oppervlakkige indicaties, is de effectiviteit van RT+HT ook in gerandomiseerde studies aangetoond.

Op basis van het beschikbare bewijs, de retrospectieve vergelijkende studie en RCT's bij andere oppervlakkige

indicaties acht het CVZ RT+HT bij mesothelioom entmetastasen de conform stand van de wetenschap en praktijk. De behandeling behoort daarmee tot de te verzekeren prestatie.

Het CVZ acht het van belang dat behandelaars de data van patiënten registreren en publiceren om de waarde van de combinatietherapie bij deze indicatie verder aan te tonen.

### 3.b.2. Recidief rectumcarcinoom

#### Resultaten

Er zijn twee relevante niet geblindeerde RCT's geïdentificeerd en drie niet-vergelijkende studies. De kenmerken en resultaten van de studies zijn weergegeven in Bijlage 5 en Bijlage 6. De studies worden hieronder besproken.

#### RCT's

Twee relevante RCTs zijn geïdentificeerd. Van der Zee et al. (2000)<sup>28</sup> hebben de resultaten gepubliceerd van een studie waarin RT+HT wordt vergeleken met RT bij lokaal gevorderde bekkentumoren waaronder 143 patiënten (72 RT+HT vs. 71 RT) met een lokaal gevorderd recidief rectumcarcinoom (stadium M0&M1). Complete respons<sup>e</sup> was er in respectievelijk 21% vs. 15% (niet statistisch significant) van de patiënten. De overleving na drie jaar was 13% vs. 22% (niet statistisch significant). De tegenvallende resultaten worden door de auteurs aan de relatief lage stralingsdoseringen en de grootte van de recidieven toegeschreven. Van der Zee et al (2000)<sup>29</sup> heeft aanvullende data van de studie in een "letter to the editor" gepubliceerd. Van de patiënten met pijn, werd complete palliatie bereikt bij 18/40 patiënten (45%) na gecombineerde behandeling en bij 8/32 patiënten (25%) na RT alleen (p=0.06). De duur van de palliatie was langer na gecombineerde behandeling: 17 vs 7 maanden. In een "letter to the editor" geven Hildebrandt et al (2000)<sup>30</sup> aan dat ze een onderschatting vermoeden van de toegevoegde waarde van HT bij rectumcarcinomen in de bovengenoemde RCT, omdat ze denken dat de RT+HT groep meer patiënten bevatte in een verder gevorderd kanker stadium en maar een deel van de patiënten meer dan 3 HT behandelingen onderging. Een subanalyse van de patiënten die voldoende HT behandelingen had gekregen zou volgens de commentatoren nuttig zijn geweest.

Trotter et al. (1996)<sup>31</sup> beschrijven een studie waarin RT+HT (n=36) wordt vergeleken met RT (n=37) bij patiënten met een lokaal recidief rectumcarcinoom of een primair inoperabel rectumcarcinoom. Echter patiënten die eerder waren behandeld met RT of CT waren geëxcludeerd. HT werd twintig

---

<sup>e</sup> Complete respons was gedefinieerd als het geheel verdwijnen van de tumor in het bestraalde gebied.

minuten vóór bestraling toegepast. Mediane overleving was 8,5 (RT+HT) vs. 12,2 (RT) maanden ( $p=0,15$ ). Verder werd er geen verschil gevonden in lokale controle, kwaliteit van leven, toxiciteit en cumulatieve incidentie van het eerste recidief met het bekken als lokalisatie. De auteurs concluderen dat de behandeling met RT+HT volgens het in de studie gebruikte protocol niet effectiever is dan RT alleen. Één van de inhoudelijk deskundigen heeft aangegeven dat de gebruikte techniek in deze studie inadequaat is. De hoeveelheid MHz (433) wordt normaliter voor oppervlakkige HT gebruikt en niet voor diepe HT.

### **Case series**

Verder zijn drie relevante case series gevonden. Juffermans et al. (2003)<sup>32</sup> beschrijven de behandeling van 54 patiënten met een inoperabel recidief rectumcarcinoom met RT+HT. Compleet of goed palliatief effect<sup>f</sup> werd bereikt in 72% voor minstens zes maanden. Overleving na respectievelijk één en twee jaar was 43% en 6%. De resultaten zijn door Juffermans et al. vergeleken met de gegevens uit andere gepubliceerde studies betreffende het palliatieve effect in niet-recidieve rectosigmoïde tumoren behandeld met RT of RT+HT. De methoden van de literatuurstudie staan niet beschreven. De resultaten van de gevonden studies werden gemiddeld. Palliatief effect was bereikt in 71% (range 56-86%) van de patiënten behandeld met RT+HT (5 studies) vs. 68% (range van 32-93%) van de patiënten behandeld met RT (tien studies). De range van de mediane duur van progressie vrije overleving was zes tot zeventien maanden vs. twee maanden tot minder dan 12 maanden.

Schaffer et al. (2003)<sup>33</sup> beschrijven de resultaten van behandeling van veertien patiënten met een lokaal recidief rectumcarcinoom met radiochemotherapie+HT, waarvan negen patiënten eerder behandeld waren met RT en CT. Overleving na 13,9 maanden was 50%. Er was een respons<sup>g</sup> in 54%; van de dertien patiënten hadden vijf een complete respons en twee een partiële respons.

In 1990 rapporteerden Kakehi et al.<sup>34</sup> over een studie in patiënten met gevorderde kanker in diep gelegen organen (long, maag, lever, pancreas, blaas en rectum). Onder andere een case serie werd beschreven van 34 patiënten met een recidief rectumcarcinoom behandeld met RT+HT. Er was een

---

<sup>f</sup> Een compleet palliatief effect werd gedefinieerd als geen pijn ondervinden en geen gebruik maken van pijnbestrijdende medicatie. Een goed palliatief effect werd gedefinieerd als een reductie van twee punten op de pijnschaal (pijnschaal met zes niveaus, nul tot en met vijf), of een reductie van één punt in combinatie met een reductie van het gebruik van pijnbestrijdende medicatie.

<sup>g</sup> Complete respons is gedefinieerd als het niet aanwezig zijn van enig bewijs van een recidief aan de hand van een CT of MRI. Partiële respons is gedefinieerd als een tumor reductie van >50% bepaald aan de hand van een CT of MRI.

<sup>h</sup> Complete respons is gedefinieerd als het geheel verdwijnen van de tumor in het bestraalde gebied en een partiële respons als een tumor reductie van >50%.

complete respons<sup>h</sup> in 5,9% en een partiële respons in 41,2%. Pijnreductie trad op in 55,9% en een verbetering van de performance status eveneens in 55,9%. Overleving werd niet gerapporteerd. Door de gebrekkige rapportage van gegevens (o.a. omtrent de precieze behandeling met RT en HT en de resultaten) en de oude data (1985-1988) twijfelt het CVZ aan de waarde van deze studie.

### ***Complicaties***

In alle studies werd de combinatiebehandeling (RT+HT) goed verdragen. Er is geen acute behandelingsgerelateerde toxiciteit opgetreden. HT gerelateerde bijwerkingen waren onder andere pijn gedurende de behandeling, brandwonden (variërend van graad één tot en met drie) en infecties veroorzaakt door het inbrengen van katheters.

### ***Standpunten van kenniscentra***

Gepubliceerde standpunten betreffende de behandeling van kanker met HT zijn weergegeven in Bijlage 4.

De GR (1998) verwijst direct naar recidief rectumcarcinoom, met als standpunt niet aanvaardbare zorg<sup>6</sup>. Dit standpunt is ingenomen voor publicatie van de Nederlandse data (Van der Zee et al. 2000).

Daarnaast heeft de G-BA (2005) ook voor deze indicatie geoordeeld dat er onvoldoende bewijskracht is om de behandeling bewezen effectief te noemen<sup>19</sup>. Dit resulteerde in uitsluiting van vergoeding bij ambulante behandeling. Echter, de combinatie behandeling van RT+HT bij recidief rectumcarcinomen wordt in verscheidene ziekenhuizen wel vergoed bij opname op basis van individuele contracten van de ziekenhuizen met ziekenfondsen.

HT+RT wordt door de Amerikaanse verzekeraar de Regence Group vergoed bij patiënten met rectumcarcinomen indien eerdere therapie heeft gefaald of conventionele behandeling niet geschikt is.

In Zwitserland is oppervlakkige en diepe HT opgenomen in de vergoedingslijst (TARMED) van ambulante verrichtingen voor diverse indicaties waaronder recidief rectumcarcinomen<sup>22</sup>.

### ***Richtlijnen***

Er zijn geen richtlijnen geïdentificeerd voor de behandeling van rectumcarcinomen waarin HT wordt genoemd.

### ***Kwaliteit studies***

#### **Discussie**

Aangezien dubbelblind gerandomiseerde studies (level of evidence A) niet mogelijk zijn bij de toepassing van hyperthermie is level of evidence B het hoogst haalbare. Er zijn twee niet geblindeerde RCT's (level of evidence B) geïdentificeerd en drie case series (level of evidence C). De

kwaliteit van de case series is matig, ze zijn beperkt in omvang en de resultaten zijn lastig te vergelijken aangezien de case series verschillende uitkomstmaten rapporteren en de behandelingen verschillen.

### **Effectiviteit**

De techniek die gebruikt is in de RCT uit 1996 (Trotter et al.) wordt niet adequaat geacht voor de behandeling van diepe hyperthermie. Daarnaast bestaat de patiëntenpopulatie uit niet eerder bestraalde patiënten. Het CVZ is van mening dat de resultaten van deze studie niet moeten meewegen in de beoordeling.

Hoewel in de andere RCT (Van der Zee et al. 2000) het percentage patiënten met complete respons of met complete palliatie als ook de duur van palliatie hoger/langer waren in vergelijking met RT, waren deze verschillen niet significant. Het percentage overleving was langer in de RT+HT groep. Echter, aangezien het doel van de behandeling palliatie is in de vorm van pijnbestrijding acht het CVZ deze laatste uitkomstmaat minder relevant.

De auteurs als ook andere deskundigen vermoeden een onderschatting van de toegevoegde waarde van HT bij rectumcarcinomen in deze studie.

De case series tenderen naar een effect van de behandeling met RT+HT in de vorm van overleving, (duur van) palliatief effect, respons, pijnreductie en performance status. Het is echter niet duidelijk hoe dit in vergelijking staat tot behandeling met alleen RT.

Gezien de beschreven resultaten acht het CVZ de effectiviteit gebrekkig onderbouwd. Net als bij mesothelioom entmetastasen geldt ook voor deze indicatie dat het opzetten van kwalitatief goede RCT's lastig is vanwege het beperkte aantal patiënten en het feit dat het een palliatieve behandeling betreft. Dit werd door de inhoudelijk deskundigen bevestigd. Ze schatten het aantal te behandelen patiënten per jaar op dertig<sup>1</sup>.

### **Effectiviteit bij andere indicaties**

De effectiviteit van RT + diepe HT ten opzichte van RT is bij een andere indicatie, cervix carcinoom, in meerdere RCT's aangetoond<sup>28,35,36</sup>. Door inhoudelijk deskundigen is aangegeven dat de werkzaamheid bij cervix carcinoom hetzelfde is als bij recidief rectumcarcinomen. Uit indirecte thermometrie blijkt dat de temperatuurverhoging bij deze tumoren adequaat is. Daarnaast benadrukken de deskundigen dat de resultaten wat betreft verwarming van de tumor bij de huidige techniek van diepe HT vergelijkbaar is met oppervlakkige HT.

### **Conclusie**

Zorg is conform stand van de wetenschap en praktijk indien de

---

<sup>1</sup> 6 inhoudelijk deskundigen zijn om hun mening gevraagd

behandeling gelijkwaardig is aan de standaardbehandeling of een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling. Uit de enige RCT met relevante data blijkt geen statistisch significant verschil in uitkomstmaten ten opzichte van de standaardbehandeling. Dit betekent niet automatisch dat behandelingen even effectief zijn. Het is echter niet mogelijk om gelijke effectiviteit in kleine patiëntengroepen als deze statistisch aan te tonen. Additionele studies met (tesamen) een deelnemersaantal dat zich wel leent voor dergelijke statistische analyses zijn echter ook in de toekomst nauwelijks te verwachten vanwege het beperkte aantal patiënten en het feit dat het een palliatieve behandeling betreft. Het CVZ zal daarom in de ( nabije) toekomst waarschijnlijk niet veel meer beoordelingsgrond hebben dan het nu heeft en heeft daarom besloten zijn conclusie te baseren op de huidige beschikbare gegevens. Het CVZ neemt daarbij bij uitzondering additioneel in beschouwing dat alhoewel er geen statistisch significant verschil gevonden is in de RCT-studie de tendens in deze studie wel positief is. Dat wil zeggen dat het complete respons percentage, het percentage met complete palliatie en de duur van palliatie in deze studie tenderen naar een gunstigere uitkomst in vergelijking met RT alleen. Deskundigen hebben bovendien aangegeven dat vanwege de patiëntenpopulatie en het aantal behandelingen in deze studie er waarschijnlijk sprake is van een onderschatting van de toegevoegde waarde van RT+HT ten opzicht van RT. Voorts zijn er geen redenen gevonden waarom effecten bij recidief rectumcarcinoom zouden afwijken van cervix carcinoom. Voor de indicatie cervix carcinomen is een meerwaarde van RT + diepe HT ten opzichte van RT in meerdere RCT's (met voldoende deelnemersaantallen) aangetoond. Volgens deskundigen is deze meerwaarde daarom ook aannemelijk voor patiënten met een recidief rectum carcinoom. Deze bevindingen tesamen in ogenschouw nemend acht het CVZ het aannemelijk dat RT+HT minstens gelijkwaardig effectief is als RT zonder HT. Derhalve concludeert het CVZ dat voor deze indicatie de effectiviteit van RT+ HT tenminste gelijkwaardig lijkt ten opzichte van de standaardbehandeling en acht het CVZ de behandeling van recidief rectumcarcinoom met RT+HT dan ook zorg conform stand van de wetenschap en praktijk. Mogelijk moet deze conclusie worden herzien als meer studies beschikbaar komen. De indicatie is beperkt tot een inoperabel recidief rectumcarcinoom dat eerder bestraald is en waarbij adequate palliatie middels RT alleen niet mogelijk is.

Het CVZ acht het van belang dat behandelaars de data van patiënten registreren en publiceren om de meerwaarde in praktijk aan te tonen.

## 4. Passend Pakket

### **Samenvatting**

In dit hoofdstuk beoordeelt het CVZ 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.

### **Noodzakelijkheid**

Vanwege de hoge ziektelast bij beide indicaties, de grote zorgbehoefte van de patiënten en de hoge kosten van de behandeling acht het CVZ het evident dat RT+HT bij mesothelioom entmetastasen en recidief rectumcarcinoom een claim op de solidariteit rechtvaardigt

### **Effectiviteit**

Voor beide indicaties is de effectiviteit van RT+ HT tenminste gelijkwaardig bevonden ten opzichte van de standaardbehandeling (zie hoofdstuk 3).

### **Kosteneffectiviteit**

Op basis van de huidig beschikbare gegevens kan voor beide indicaties geen uitspraak worden gedaan over de doelmatigheid van de behandeling. De enige beschikbare kosten-effectiviteits analyse (recidief rectum carcinomen) is gedateerd (1993) en gebaseerd op niet verifieerbare veronderstellingen, effecten die geen significant verschil vertonen en het aantal ligdagen dat inmiddels sterk is gereduceerd. Kosten-effectiviteits analyses kunnen alleen uitgevoerd worden indien er geschikte klinische effectmaten beschikbaar zijn. Deze zijn ten tijde van de publicatie van dit rapport niet beschikbaar. Gezien de palliatieve aard van de behandeling is er voornamelijk behoefte aan data omtrent response, overleving, pijnreductie en kwaliteit van leven.

De meerkosten van oppervlakkige HT+RT ten opzicht van RT bij patiënten met een mesothelioom entmetastasen worden geschat op €10.599 per patiënt. De meerkosten van diepe HT+RT ten opzicht van RT bij patiënten met een recidief rectumcarcinoom worden geschat op €14.740 per patiënt. Deze calculaties zijn gebaseerd op data van de Daniel den Hoed kliniek en bevatten alleen directe ziekenhuis kosten.

### **Uitvoerbaarheid**

Een ruwe schatting van de meerkosten op jaarbasis op macro niveau ten gevolge van HT+RT ten opzichte van RT alleen resulteerde in €105.990 voor de patiëntengroep met mesothelioom entmetastasen (op basis van 10 patiënten per jaar) en €442.200 voor de patiëntengroep met recidief rectumcarcinoom (op basis van 30 patiënten per jaar). Het CVZ is van mening dat de uitvoering van de behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening beperkt zou moeten blijven tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland.

Nu de behandeling met RT+HT bij patiënten met mesothelioom entmetastasen of recidief rectumcarcinoom zorg conform stand van de wetenschap en praktijk is, beoordeelt het CVZ in dit hoofdstuk 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.

Hieronder zijn de overige drie pakketprincipes beoordeeld.

#### **4.a. Noodzakelijkheid**

Rechtvaardigt de ziekte of benodigde zorg een claim op de solidariteit, gegeven de maatschappelijke context? Voor het beantwoorden van deze vraag bekijkt het CVZ de ziektelast en de zorgbehoefte in samenhang met de kosten van de interventie (op individueel niveau).

Het RIVM heeft voor 56 geselecteerde aandoeningen de ziektelast in DALY's (Disability Adjusted Life Years) bepaald. Een DALY is een maat voor ziektelast in een populatie (uitgedrukt in tijd) en is opgebouwd uit het aantal verloren levensjaren (door vroegtijdige sterfte), en het aantal jaren geleefd met gezondheidsproblemen (bijvoorbeeld een ziekte), gewogen voor de ernst hiervan (ziektejaarequivalenten). In deze maat komen drie belangrijke aspecten van de volksgezondheid terug, te weten 'kwantiteit' (levensduur) en 'kwaliteit' van leven, en het aantal personen dat een effect ondervindt.

##### *4.a.1. Mesothelioom entmetastasen*

#### **Ziektelast**

De ziektelast van mesotheliomen is niet door het RIVM uitgewerkt. Hoewel het een kleine patiëntenpopulatie betreft is de individuele ziektelast zeer hoog door het aantal verloren levensjaren (overleving na 5 jaar <10%) en de reductie in kwaliteit van leven.

#### **Zorgbehoefte**

De zorgbehoefte van patiënten met mesothelio(o)m(en) is groot. Ze komen in aanraking met verschillende vormen van met name ziekenhuiszorg. De longarts, (thorax)chirurg en radiotherapeut zijn de belangrijkste zorgaanbieders in de zorg voor patiënten met longkanker<sup>37</sup>. Voor pijnreductie gebruiken ze veel geneesmiddelen.

#### **Individuele kosten**

De geschatte kosten van de toevoeging van een oppervlakkige HT behandelserie aan RT, zijn €10,599. De kosten van deze behandeling kunnen niet voor eigen rekening komen.

#### **Conclusie noodzakelijkheid**

Het is evident dat zorg bij mesothelioom entmetastasen een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

##### *4.a.2. Recidief rectumcarcinoom*

#### **Ziektelast**

Het RIVM heeft de ziektelast voor dikkedarm- en endeldarmkanker samen bepaald. Het aantal verloren levensjaren voor dikkedarm- en endeldarmkanker is 56.382. De wegingsfactor is 0,32 op een schaal van nul ('helemaal geen nadelige gevolgen') tot één ('zeer ernstige nadelige gevolgen'). In 2003 bedroeg het aantal sterftegevallen in Nederland van dikkedarmkanker en endeldarmkanker 4.451.



De prevalentie was in 2003, 39.898. Het ziektejaarequivalent is berekend op 12.776 en het aantal DALY's is berekend op 69.158. Darmkanker is hiermee één van de ziekten met de hoogste ziektelast

**Zorgbehoefte**

De zorgbehoefte van dikkedarmkankerpatiënten is groot. Zij krijgen veelal te maken met de huisarts, chirurg, radiotherapeut, gastro-enteroloog, oncoloog, diëtist en, in geval van een stoma, de stomaverpleegkundige<sup>38</sup>. Voor pijnreductie gebruiken ze veel geneesmiddelen.

**Individuele kosten**

De geschatte kosten van de toevoeging van een diepe HT behandelserie aan RT, zijn €14,740. De kosten van deze behandeling kunnen niet voor eigen rekening komen

**Conclusie noodzakelijkheid**

Het is evident dat zorg bij dikkedarmkanker een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

#### **4.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 3. Voor beide indicaties is de effectiviteit van RT+ HT tenminste gelijkwaardig bevonden ten opzichte van de standaardbehandeling.

#### **4.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?

Om te achterhalen welke data aan effecten en kosten beschikbaar zijn in literatuur over het onderwerp heeft het CVZ in december 2007 een relatief brede literatuursearch verricht met de zoektermen HT en RT en kanker en economie/kosten/kwaliteit van leven. De exacte zoektermen en de resultaten staan in Bijlage 3 weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline, EMBASE en CRD Database.

In de volgende twee paragrafen wordt per indicatie eerst de omvang van de patiëntenpopulatie besproken, de resultaten van de search en vervolgens een kostenraming besproken. In paragraaf 4.c.3 is een kostenconsequentie raming weergegeven gevolgd door een conclusie betreffende kosten-effectiviteit in paragraaf 4.c.4.

##### **4.c.1. Mesothelioom entmetastasen**

**Omvang patiëntenpopulatie**

De indicatie betreft patiënten met mesothelioom entmetastasen die palliatieve behandeling nodig hebben en reeds eerder zijn behandeld met RT. Exacte gegevens over de

omvang van deze groep zijn niet beschikbaar. Derhalve zijn inhoudelijk deskundigen gevraagd een schatting te geven van de omvang van de populatie <sup>j</sup>. In 2005 waren er 460 nieuwe patiënten met een mesotheliom in Nederland (zie paragraaf 2.c.1). Medisch specialisten schatten dat jaarlijks ±10-35% van de patiënten met mesotheliomen, entmetastasen hebben die palliatieve behandeling behoeven (potentiële patiënten populatie). Echter het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor RT+HT ligt veel lager. Dit betreft namelijk patiënten voor wie RT+HT de laatste mogelijkheid is om een palliatief effect te bewerkstelligen. In 2007 werden er niet meer dan 10 patiënten met mesotheliom entmetastasen met RT+HT behandeld in Nederland <sup>k</sup>.

**Resultaten  
literatuursearch**

De literatuursearch leverde geen relevante studies op. Er zijn geen kosten-effectiviteits studies of kosten studies geïdentificeerd voor RT+HT bij deze indicatie. Er zijn dus geen kostengegevens voor de behandeling van mesotheliom entmetastasen met RT+HT of RT beschikbaar.

**4.c.2. Recidief rectumcarcinoom**

De indicatie betreft patiënten met een recidief rectumcarcinoom waarbij resectie van het recidief niet mogelijk is, die reeds eerder zijn bestraald en palliatieve behandeling behoeven. Ook over de omvang van deze specifieke patiënten groep zijn geen exacte gegevens beschikbaar en zijn derhalve medisch specialisten gevraagd een schatting te geven van de omvang van de populatie <sup>j</sup>.

**Omvang  
patiëntenpopulatie**

Op basis van een incidentie van 2.500-4.000 voor patiënten met een rectumcarcinoom en een gemiddeld recidief percentage van 5% (zie paragraaf 2.c.2) kan het aantal patiënten met een recidief rectumcarcinoom in Nederland jaarlijks geschat worden op 125-200 patiënten. Medisch specialisten schatten dat jaarlijks hiervan ±75% patiënten reeds eerder zijn bestraald en palliatieve behandeling behoeven. Lang niet alle patiënten zijn geschikt voor HT behandeling. Zo moet de tumor lokaal en inoperabel zijn en mogen er geen contra-indicaties zijn. In 2007 werden er ±30 patiënten met RT+HT behandeld <sup>k</sup>.

**Resultaten  
literatuursearch**

De literatuursearch leverde geen relevante studies op. Separaat van de search werd wel een kosteneffectiviteits-onderzoek (De Wit en De Charro, 1993) geïdentificeerd dat onderdeel uitmaakte van het ontwikkelingsgeneeskundig project "diepe hyperthermie bij bekkentumoren" <sup>39</sup>.

**Kosteneffectiviteits-** In 1993 hebben De Wit en De Charro een economische

<sup>j</sup> 6 inhoudelijk deskundigen zijn om hun mening gevraagd

<sup>k</sup> Schatting op basis van het aantal behandelde patiënten in de Daniel Den Hoed Kliniek (Rotterdam) en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

## **onderzoek**

evaluatie uitgevoerd als onderdeel van het ontwikkelings-geneeskundig project “diepe hyperthermie bij bekkentumoren” op basis van de resultaten van de interim analyse <sup>39</sup>. Het CVZ zal de studie niet bepreken aangezien de kwaliteit van de studie niet toereikend is en de data niet extrapoleerbaar zijn naar 2008. De voornaamste redenen waar het CVZ deze mening op baseert worden hieronder genoemd. De patiëntenpopulatie bestond naast patiënten met een recidief rectumcarcinoom ook uit patiënten met een niet resectabel primair rectumcarcinoom. Het is niet duidelijk hoe representatief de gegevens voor de eerst genoemde groep zijn. Daarnaast was het gemeten verschil in percentage lokale controle, waar de berekening op is gebaseerd, niet significant. Verder is de gebruikte veronderstelling dat lokale tumor controle resulteert in te winnen levensjaren gebaseerd op een bredere patiëntenpopulatie (inclusief cervixcarcinomen) en is het twijfelachtig dat de veronderstelling ook van toepassing is op de te beoordelen indicatie. Het aantal gerapporteerde ligdagen aan hand waarvan de besparingen zijn gecalculeerd is niet extrapoleerbaar naar 2008 en de kostenraming van een HT behandelserie die destijds is gebruikt voor de analyse is de helft van de in 2007 gerapporteerde kosten.

### *4.c.3. Kostenraming*

Er zijn gegevens beschikbaar gesteld over de kosten van een HT behandelserie in 2007. De Daniel den Hoed kliniek heeft op basis van een gedetailleerde bottom-up calculatie vanuit ziekenhuis perspectief de kosten in kaart gebracht van een behandelserie, bestaande uit respectievelijk vijf oppervlakkige of vijf diepe HT behandelingen. De totale kosten van een behandelserie bedragen volgens deze raming respectievelijk €10.599 en €14,740 (2007). De calculatie is gebaseerd op een afschrijvingsperiode van HT apparatuur van tien jaar en een totaal van respectievelijk zeshonderd (oppervlakkige HT) en negenhonderd behandelseries (diepe HT) in deze tien jaar. Betreffende de huur en overige kosten van huisvesting waren geen data beschikbaar en zijn de kosten ervan derhalve niet meegenomen in de berekening.

Aangezien de totale behandelkosten van een patiënt met mesotheliom entmetastasen of recidief rectum carcinoom behandeld met RT+HT of RT alleen nooit in kaart zijn gebracht kunnen alleen berekeningen plaatsvinden op basis van de meerkosten die de toevoeging van een HT behandelserie veroorzaakt.

### *4.c.4. Conclusie*

Er is maar één kosten-effectiviteits analyse geïdentificeerd (recidief rectum carcinoom). Het CVZ concludeert echter dat op basis van deze analyse geen uitspraak kan worden gedaan

over de kosten-effectiviteit van de behandeling bij recidief rectumcarcinomen aangezien er assumpties zijn gemaakt die niet verifieerbaar zijn de data niet extrapoleerbaar zijn naar 2008.

Kosten-effectiviteits analyses kunnen alleen uitgevoerd worden indien er geschikte klinische effectmaten beschikbaar zijn. Deze zijn ten tijde van de publicatie van dit rapport niet beschikbaar. Gezien de palliatieve aard van de behandeling is er voornamelijk behoefte aan data omtrent utiliteiten in combinatie met gewonnen levensjaren. Op basis van de huidig beschikbare gegevens kan voor beide indicaties geen uitspraak worden gedaan over de doelmatigheid van de behandeling.

De meerkosten van oppervlakkige HT+RT ten opzichte van RT bij patiënten met een mesotheliom entmetastase worden geschat op €10.599. Voor recidief rectumcarcinoom worden de meerkosten geschat op €14.740. Deze calculaties zijn gebaseerd op data van de Daniel den Hoed kliniek en bevatten alleen directe ziekenhuis kosten.

#### 4.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.

#### **Meerkosten op macroniveau**

Op basis van de eerder genoemde incidentie/prevalentie cijfers kunnen de meerkosten als gevolg van gecombineerde behandeling (RT+HT) vs. RT alleen worden geschat. De resultaten staan weergegeven in Tabel 3. De kosten-raming is niet vanuit een maatschappelijk perspectief berekend aangezien alleen directe kosten vanuit ziekenhuis perspectief beschikbaar zijn.

**Tabel 1 Hoeveelheid HT series per jaar per type indicatie en de daaruit volgende jaarlijkse meerkosten**

Kostensoort	Mesotheliom entmetastasen	Recidief rectumcarcinoom
Aantal behandelseries per jaar in NL	10 <sup>1</sup>	30 <sup>1</sup>
Kosten per HT behandelserie	€10.599	€14.740
Meerkosten ten gevolge van HT per jaar ten opzichte van RT alleen	€105.990	€442.200

<sup>1</sup>Dit is een schatting op basis van aantal behandelde patiënten in 2007 in de Daniel den Hoed kliniek en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Het aantal nieuwe patiënten met een mesotheliom neemt

langzaam iets toe <sup>10</sup>. Dit zou kunnen resulteren in een lichte stijging van het jaarlijks aantal te behandelen patiënten met mesotheliom entmetastasen in Nederland.

Er is een ook licht stijgende tendens van het aantal gevallen van darmkanker, vooral bij mannen. Echter door verbeterde diagnose en behandelingsmogelijkheden lijkt het aantal recidieven juist af te nemen <sup>15</sup>. Het CVZ verwacht dan ook geen stijging van het jaarlijks aantal te behandelen patiënten met recidief rectumcarcinoom met RT+HT in Nederland verwacht.

***Praktische uitvoerbaarheid***

In 2008 passen de volgende centra RT+HT toe bij de twee voor dit rapport relevante indicaties:

- Erasmus MC, Daniel den Hoed kliniek, Rotterdam
  - Oppervlakkige en diepe HT;
- Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
  - Oppervlakkige en diepe HT;
- Dr. Bernard Verbeeten Instituut, Tilburg
  - Oppervlakkige HT.

De HT behandeling vindt over het algemeen plaats onder begeleiding van een radiotherapeut en/of een oncoloog, en er worden in de bovenstaande centra maximaal 5 HT behandelingen per patiënt in combinatie met RT toegepast. Naast eigen patiënten worden ook patiënten uit andere centra verwezen aan de bovengenoemde centra om de HT behandeling te ondergaan. De RT behandeling vindt bij deze patiënten vaak wel in de verwijzende centra plaats.

***Geen DBC voor recidief rectumcarcinomen***

DBC Onderhoud is op basis van haar criteria tot het oordeel gekomen dat de indicatie recidief rectumcarcinoom niet toegevoegd dient te worden aan de DBC systematiek vanwege de beperkte bewijslast. Volgens DBC Onderhoud geeft de aanwezige bewijslast weinig zicht op een toegevoegde waarde van hyperthermie ten opzichte van de standaardbehandeling bij deze kleine groep patiënten. Hoewel dit ook bij mesotheliom entmetastasen het geval is weegt bij deze indicatie een medisch-ethisch argument mee, namelijk dat ze onopzettelijk veroorzaakt worden door medisch ingrijpen. Voor mesotheliom entmetastasen stelt DBC-onderhoud wel voor deze indicatie toe te voegen aan de DBC systematiek. De NZa moet nog besluiten nemen over het advies van DBC-onderhoud. Voor patiënten met een inoperabel recidief rectumcarcinoom dat eerder bestraald is en waarbij adequate palliatie middels RT alleen niet mogelijk is, resulteert dit in het geval de NZa het advies van DBC-O volgt in een situatie waarin de behandeling wel te verzekeren zorg is maar er in Nederland geen mogelijkheid is om de zorg via een DBC in rekening te brengen. Het is onduidelijk of en zo ja, hoe de faciliteiten die in Nederland aanwezig zijn en die beschikken over vereiste ervaring deze zorg betaald kunnen krijgen. Patiënten kunnen deze zorg in ieder geval in het buitenland geleverd krijgen.

**Beperkt aantal centra**

Het CVZ is van mening dat de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening beperkt zou moeten blijven tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland.

**4.e. Reacties inhoudelijke raadpleging**

Voor inhoudelijke consultatie zijn experts op het gebied van HT, mesotheliomen en/ of rectumcarcinomen benaderd. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) benaderd. Hun voorstel van te raadplegen deskundigen is opgevolgd. Verder heeft het CVZ ook een HTA deskundige benaderd ter consultatie. In totaal hebben zeven inhoudelijk deskundigen het rapport bekeken, waaronder radiotherapeuten, oncologische internisten, een chirurgische oncoloog en een HTA deskundige. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt.

Uit de reacties van de experts bleek dat het overzicht van de literatuur betreffende RT+HT bij de twee indicaties adequaat is. Één deskundige heeft het CVZ op de hoogte gebracht van aanvullende gegevens betreffende één van de beschreven studies die verwerkt zijn in een "letter to the editor" en een andere aan de studie gerelateerde "letter to the editor". De resultaten en commentaren zijn in het rapport verwerkt.

Over het algemeen zijn de deskundigen van mening dat middels RT+HT in de meerderheid van de patiënten die geschikt zijn voor de behandeling een palliatief effect bereikt kan worden waar anders geen behandelingsopties meer zijn.

De HTA deskundige heeft bevestigd dat vanwege het feit dat er geen (goede) kosten-effectiviteits onderzoeken beschikbaar zijn, er geen uitspraak kan worden gedaan over de kosten-effectiviteit. De deskundige geeft aan dat retrospectief en prospectief meer gegevens zouden moeten worden verzameld omtrent de effectiviteit en kosten-effectiviteit van HT bij deze twee indicaties, zodat meer inzicht in de effectiviteit en kosten-effectiviteit kan worden verkregen. Gezien de palliatieve aard van de behandeling zijn uitkomstmaten als response op behandeling, overleving, pijnreductie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven het meest relevant.

**5. Conclusies waarderingsfase**

**5.a. Voorlopige conclusie CVZ**

**Stand van de wetenschap en**

Het CVZ is van mening dat combinatietherapie met RT en HT bij patiënten met mesotheliom entmetastasen of een recidief

<b><i>praktijk</i></b>	rectum carcinoom conform het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is.
<b><i>Noodzakelijkheid</i></b>	Het is evident dat het patiëntenpopulaties met een hoge ziektelast betreft met een grote zorgbehoefte.
<b><i>Kosten-effectiviteit</i></b>	Op basis van de huidig beschikbare gegevens kan voor beide indicaties geen uitspraak worden gedaan over de doelmatigheid van de behandeling. Uit de studies in patiënten met recidief rectum carcinoom blijkt niet dat RT+HT een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling in deze patiëntengroep. Indien RT+HT bij patiënten met een recidief rectum carcinoom volledig substitueerbaar is door de standaardbehandeling (RT) zou de behandeling niet doelmatig zijn aangezien er meerkosten aan zijn verbonden. Dit kan echter niet met zekerheid worden gesteld. Derhalve is het CVZ van mening dat er niet genoeg data zijn om recidief rectum carcinoom op basis van kosten-effectiviteit expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties. Wel is het CVZ van mening dat toepassing beperkt dient te worden tot patiënten met een inoperabel recidief die eerder bestraald zijn en waarbij adequate palliatie middels RT alleen niet mogelijk is.
<b><i>Uitvoerbaarheid</i></b>	Het CVZ is van mening dat de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening beperkt zou moeten blijven tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland.
<b><i>Niet expliciet uitsluiten</i></b>	Het CVZ is van mening dat voor beide indicaties geen redenen zijn om de zorg expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties.

### ***5.b. Risicoverevening***

Zorgverzekeraars hebben een acceptatieplicht voor de Zwv. 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 zijn risicovolle verzekerden. De minister van VWS stelt de verschillende 'gewichten' (normbedragen) vast voor de verschillende vereveningscriteria.

<b><i>Verevenings-systematiek</i></b>	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.
---------------------------------------	--

### ***Mesotheliom entmetastasen***

De gevonden gegevens betreffen de gehele groep patiënten met mesotheliomen. Er is kan geen uitspraak worden gedaan over de specifieke doelgroep die in aanmerking zou komen

voor de behandeling HT+RT.

In vrijwel alle gevallen zijn asbestvezels de oorzaak van het ontstaan van deze ziekte. Daarom ligt het percentage mannelijke patiënten veel hoger dan vrouwelijke patiënten (90% van de patiënten is man). De helft van de personen die deze aandoening krijgen is tussen de 60 en 75 jaar <sup>10</sup>.

#### **Dikkedarmkanker**

De gevonden gegevens betreffen de gehele groep patiënten met dikkedarmkanker. Er is kan geen uitspraak worden gedaan over specifieke doelgroep die in aanmerking zou komen voor de behandeling HT+RT.

Dikkedarmkanker komt het meeste voor bij personen ouder dan 60 jaar. Tot de leeftijd van 75 jaar zijn er meer mannen die dikkedarmkanker krijgen dan vrouwen. Vanaf 75 jaar zijn er meer vrouwen dan mannen die dikkedarmkanker krijgen. In absolute aantallen uitgedrukt, komt colonkanker meer bij vrouwen voor. Rectumkanker komt daarentegen meer bij mannen voor. Bij 5% tot 6% van de personen met dikkedarmkanker wordt gelijktijdig of op een later tijdstip ook kanker elders in de dikke darm vastgesteld <sup>10</sup>.

#### ***DKG en FKG***

Farmacie Kosten Groepen (FKG) en Diagnose Kosten Groepen (DKG) zijn van belang binnen de vereveningssystematiek. Er bestaat een FKG voor kanker. Daarnaast wordt voor deze DBC gecompenseerd via de DKG systematiek.

#### ***5.c. Reacties bestuurlijke veldraadpleging***

Voor de bestuurlijke raadpleging is het rapport voorgelegd aan de Orde van Medisch Specialisten, Zorgverzekeraars Nederland, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra.

#### ***Reacties***

De koepels hebben laten weten dat er geen behoefte is aan een schriftelijke reactie. De Orde van Medisch Specialisten voegde hier nog aan toe dat de Orde met het advies van CVZ geheel instemt: deze behandeling behoort tot de te verzekeren prestaties en er zijn geen redenen om de minister te adviseren deze zorgvorm uit te sluiten.



## 6. Eindoordeel CVZ

***Stand van de wetenschap en praktijk***

Het CVZ is van mening dat combinatietherapie met RT en HT bij patiënten met mesotheliom entmetastasen of een recidief rectum carcinoom conform het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is.

***Inperking***

Bij recidief rectum carcinoom is dit beperkt tot een inoperabel recidief dat eerder bestraald is en waarbij adequate palliatie middels RT alleen niet mogelijk is.

***Te verzekeren prestatie***

Combinatietherapie met RT en HT bij patiënten met mesotheliom entmetastasen of een recidief rectum carcinoom behoort daarmee tot de te verzekeren prestaties.

***Niet expliciet uitsluiten***

Op basis van de andere pakketprincipes ziet het CVZ geen reden om aan te bevelen dat de behandeling RT+HT expliciet uitgesloten zou moeten worden van de te verzekeren prestaties.

**College voor zorgverzekeringen**

*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*

dr. A. Boer

## Bijlage 1: Literatuursearch effectiviteit mesotheliom entmetastasen

### Mesotheliom entmetastasen

- **Searchdatum:** 05-12-2007
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library
- **Zoektermen:**
  - **Medline:**"Mesothelioma"[Mesh] OR (mesothel\* AND (cancer[tiab] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab])) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR radiotherap\*[TIAB]) AND (hypertherm\*[Text Word] OR hyperthermia, induced[mesh])
  - **EMBASE:** hyperthermia (radiother\* OR radiation)
  - **Cochrane Library:** hypertherm\*
- **Limieten:** geen

Artikel	Geincludeerd/ reden exclusie
Waite K and Gilligan D. The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. Clin Oncol (R Coll Radiol ) 2007; 19(3): 182-7.	Review
Yusa T. [Treatment of malignant pleural mesothelioma]. Gan To Kagaku Ryoho 2007; 34(4): 520-6.	Review
Serke M and Loddenkemper R. [Therapeutic options in malignant pleural mesothelioma] Therapeutische Optionen beim malignen Pleuramesotheliom. Pneumologie 2005; 59(5): 337-48.	Review
Singhal S and Kaiser LR. Malignant mesothelioma: options for management. Surg Clin North Am 2002; 82(4): 797-831.	Review
Taub RN, Keohan ML, Chabot JC, et al. Peritoneal mesothelioma. Curr Treat Options Oncol 2000; 1(4): 303-12.	Review
Butchart EG. Contemporary management of malignant pleural mesothelioma. Oncologist 1999; 4(6): 488-500.	Review
Xia H, Karasawa K, Hanyu N, et al. Hyperthermia combined with intra-thoracic chemotherapy and radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. Int J Hyperthermia 2006; 22(7): 613-21.	Andere indicatie
van der Zee J, van de Pol M, Praag JO. Survey on the prophylactic as well as symptomatic treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma in the Netherlands and Belgium. Radiother Oncol 2004; 70(1): 99.	Is een comment
van Ruth S, Baas P, Haas RLM, et al. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. Ann Surg Oncol 2003; 10(2): 176-82.	Andere behandeling
de Bree E, van Ruth S, Baas P, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. Chest 2002; 121(2): 480-7.	Andere behandeling
de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, et al. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43(3): 511-6.	<b>Geincludeerd</b>

## Bijlage 2: Literatuursearch effectiviteit recidief rectumcarcinoom

### Recidief rectumcarcinoom

- **Searchdatum:** 03-12-2007
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE, en Cochrane Library.
- **Zoektermen :**
  - **Medline:** (("rectal neoplasms"[MeSH Terms] OR rectal neoplasms[Text Word]) OR (rectal[All Fields] AND (carcinoma[Text Word] OR cancer[TIAB] OR neoplasm[TIAB])) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR radiotherap\*[TIAB]) AND (hypertherm\*[Text Word] OR hyperthermia, induced[mesh]))
  - **EMBASE:** hyperthermia (radiother\* OR radiation)
  - **Cochrane Library:** hypertherm\*
- **Limieten:** geen

Artikel	Geïnccludeerd/ reden van exclusie
Schulze T, Wust P, Gellermann J, et al. Influence of radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. <i>Int J Hyperthermia</i> 2006; 22(4): 301-18.	Andere indicatie
Hildebrandt B, Rau B, Loffel J, et al. Chemotherapy with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with locally advanced rectal cancer previously treated by preoperative radiochemotherapy and curative tumor resection. <i>Int J Colorectal Dis</i> 2006; 21(6): 582-9.	Andere indicatie
Kouloulis V, Plataniotis G, Kouvaris J, et al. Chemoradiotherapy combined with intracavitary hyperthermia for anal cancer: feasibility and long-term results from a phase II randomized trial. <i>Am J Clin Oncol</i> 2005; 28(1): 91-9.	Andere indicatie
van der Zee J and Gonzalez GD. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. <i>Int J Hyperthermia</i> 2002; 18(1): 1-12.	Andere indicatie
Rau B, Wust P, Riess H, et al. [Radiochemotherapy plus hyperthermia in rectal carcinoma] Radiochemotherapie plus Hyperthermie beim Rektumkarzinom. <i>Schweiz Rundsch Med Prax</i> 2001; 90(14): 587-92.	Andere indicatie
van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhooen GC, et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. <i>Lancet</i> 2000; 355(9210): 1119-25.	<i>Geïnccludeerd</i>
Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, et al. VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. <i>Australas Radiol</i> 1996; 40(3): 298-305.	<i>Geïnccludeerd</i>
You QS, Wang RZ, Suen GQ, et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients. <i>Int J Hyperthermia</i> 1993; 9(1): 19-24.	Andere indicatie
Berdov BA and Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. <i>Int J Hyperthermia</i> 1990; 6(5): 881-90.	Andere indicatie
Asao T, Sakurai H, Harashima K, et al. The synchronization of chemotherapy to circadian rhythms and irradiation in pre-operative chemoradiation therapy with hyperthermia for local advanced rectal cancer. <i>Int J Hyperthermia</i> 2006; 22(5): 399-406.	Andere indicatie
Amthauer H, Denecke T, Rau B, et al. Response prediction by FDG-PET after radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2004; 31(6): 811-9.	Geen relevante eindpunten
Fritzmann J, Hunerbein M, Slisow W, et al. [Influence of preoperative (hyperthermic) radiochemotherapy on manometric anal sphincter function in locally advanced rectal cancer]	Geen relevante eindpunten
Hildebrandt B, Wust P, Drager J, et al. Regional pelvic hyperthermia as an adjunct to chemotherapy (oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil) in pre-irradiated patients with locally recurrent rectal cancer: a pilot study. <i>Int J Hyperthermia</i> 2004; 20(4): 359-69.	Andere behandeling
Abe T, Sakaguchi Y, Ohno S, et al. Apoptosis and p53 overexpression in human rectal cancer; relationship with response to hyperthermo-chemo-radiotherapy. <i>Anticancer Res</i> 2001; 21(3C): 2115-20.	Geen relevante eindpunten
Rau B, Wust P, Tilly W, et al. Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2000; 48(2): 381-91.	Andere behandeling
Stein U, Rau B, Wust P, et al. Hyperthermia for treatment of rectal cancer: evaluation for induction of multidrug resistance gene (mdr1) expression. <i>Int J Cancer</i> 1999; 80(1): 5-12.	Geen relevante eindpunten
Rau B, Wust P, Gellermann J, et al. [Phase II study on preoperative radio-chemo-thermotherapy in locally advanced rectal carcinoma] Phase-II-Studie zur praoperativen Radio-Chemo-Thermo-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektum-Karzinom. <i>Strahlenther Onkol</i> 1998; 174(11): 556-65.	Andere indicatie
Rau B, Wust P, Hohenberger P, et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial. <i>Ann Surg</i>	Andere indicatie

Artikel	Geïnccludeerd/ reden van exclusie
1998; 227(3): 380-9.	
Wust P, Rau B, Gellerman J, et al. Radiochemotherapy and hyperthermia in the treatment of rectal cancer. <i>Recent Results Cancer Res</i> 1998; 146: 175-91	Andere behandeling
Caporale A, Cosenza UM, Giuliani A, et al. Postoperative combined radiohyperthermia in Astler-Coller stages B2 and C distal rectal cancer. <i>J Exp Clin Cancer Res</i> 1997; 16(2): 195-9.	Te kleine patiënten populatie
Ohno S, Tomoda M, Tomisaki S, et al. Improved surgical results after combining preoperative hyperthermia with chemotherapy and radiotherapy for patients with carcinoma of the rectum. <i>Dis Colon Rectum</i> 1997; 40(4): 401-6.	Andere indicatie
Sakakura C, Koide K, Shirasu M, et al. Increased apoptosis rate by hyperthermochemoradiotherapy for advanced rectal cancers. <i>Surg Today</i> 1997; 27(8): 773-6.	Geen relevante eindpunten
Ichikawa D, Yamaguchi T, Yoshioka Y, et al. Prognostic evaluation of preoperative combined cancer for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. <i>Am J Surg</i> 1996; 171(3): 346-50.	Andere indicatie
Mittal BB, Zimmer MA, Sathiaseelan V, et al. Phase I/II trial of combined 131I anti-CEA monoclonal antibody and hyperthermia in patients with advanced colorectal adenocarcinoma. <i>Cancer</i> 1996; 78(9): 1861-70.	Andere behandeling
Riess H, Löffel J, Wust P, et al. A pilot study of a new therapeutic approach in the treatment of locally advanced stages of rectal cancer: radiation, chemotherapy and regional hyperthermia. <i>Eur J Cancer</i> 1995; 31A(7-8): 1356-60.	Andere indicatie
Kapp KS, Kapp DS, Stuecklschweiger G, et al. Interstitial hyperthermia and high dose rate brachytherapy in the treatment of anal cancer: a phase I/II study. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1994; 28(1): 189-99.	Andere indicatie
Knysh VI, Kim FP, Goldobenko GV, et al. [Definition, classification and combined treatment of locally invasive rectal neoplasms] Opređenje, klassifikatsiia i kompleksnoe lečenje mestnorasprostrannogo raka priamoi kishki. <i>Khirurgiia (Mosk)</i> 1994; (10): 20-3.	Russisch artikel
Takahashi T, Horie H, Kojima O, et al. Preoperative combined treatment with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppositories for patients with rectal cancer. <i>Surg Today</i> 1993; 23(12): 1043-8.	Geen relevante eindpunten
Kuroda M, Inamura K, Tahara S, et al. Report of a study using phantom materials, and clinical experience with simultaneous radio-hyperthermotherapy. <i>Acta Med Okayama</i> 1992; 46(6): 417-26.	Niet in mensen
Takehi M, Ueda K, Mukojima T, et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. <i>Int J Hyperthermia</i> 1990; 6(4): 719-40	<i>Geïnccludeerd</i>
U R and Sugahara T. The use of hyperthermia in cancer treatment. An analysis of clinical investigations on deep seated malignant tumor control with a radiofrequency capacitive hyperthermia system (Thermotron RF-8). <i>Adv Exp Med Biol</i> 1990; 267: 79-94.	Data reeds in andere studie besproken
Berdow BA, Menteschawili GS, Sagrebin WM, et al. [Thermal radiotherapy in the treatment of a locally disseminated rectal carcinoma] Thermoradiotherapie bei der Behandlung eines lokal ausgedehnten Rektumkarzinoms. <i>Strahlenther Onkol</i> 1986; 162(1): 20-4.	Andere indicatie
Manning MR, Cetas TC, Miller RC, et al. Clinical hyperthermia: results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. <i>Cancer</i> 1982; 49(2): 205-16.	Andere indicatie
Hildebrandt B, Wust P, Gellermann J, et al. Treatment of locally recurrent rectal cancer with special focus on regional pelvic hyperthermia. <i>Onkologie</i> 2004; 27(5): 506-11.	Review
Ohno S, Sumiyoshi Y, Mori M, et al. Hyperthermia for rectal cancer. <i>Surgery</i> 2002; 131(1 Suppl): S121-S127.	Review
Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, et al. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. <i>Surgery</i> 2002; 131(1 Suppl): S78-S84.	Review
Valentini V, Mantini G, Turriziani A, et al. Research trends in the treatment of colorectal cancer. <i>Rays</i> 2000; 25(3): 393-5.	Review
Rau B, Wust P, Riess H, et al. [Preoperative radiochemotherapy of rectal carcinoma. Current status] Praoperative Radio-Chemotherapie de Rektumkarzinoms. <i>Aktueller Stand. Zentralbl Chir</i> 2000; 125(4): 356-64.	Review
Sobat H, Juretic A, Samija M. Combined modality therapy of rectal cancers. <i>Ann Oncol</i> 1999; 10 Suppl 6, 99-103.	Review
Link KH, Staib L, Schatz M, et al. Multimodal therapy in rectal cancer. <i>Gan To Kagaku Ryoho</i> 1998; 25(14): 2167-92.	Review
Lehnert T and Herfarth C. [Multimodal therapy of rectal carcinoma] Multimodale Therapie des Rectumcarcinoms. <i>Chirurg</i> 1998; 69(4): 384-92.	Review
Bjerkset T, Dahl O, Gerner T, et al. [Treatment of fixed, primarily non-resected rectal cancer. Recommendations from Norwegian Gastrointestinal Cancer Group]	Review
Wust P, Gellermann J, Rau B, et al. Hyperthermia in the multimodal therapy of advanced	Review

Artikel	Geïnccludeerd/ reden van exclusie
rectal carcinomas. Recent Results Cancer Res 1996; 142, 281-309.	
Feldmann HJ, Seegenschmiedt MH, Molls M. Hyperthermia--its actual role in radiation oncology. Part III: Clinical rationale and results in deep seated tumors. Strahlenther Onkol 1995; 171(5): 251-64.	Review
Ben-Yosef R and Kapp DS. Cancer metastatic to the penis: treatment with hyperthermia and radiation therapy and review of the literature. J Urol 1992; 148(1): 67-71.	Review
Gunderson LL, O'Connell MJ, Dozois RR. The role of intra-operative irradiation in locally advanced primary and recurrent rectal adenocarcinoma. World J Surg 1992; 16(3): 495-501.	Review
Sturm I, Rau B, Schlag PM, et al. Genetic dissection of apoptosis and cell cycle control in response of colorectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. BMC Cancer 2006; 6, 124.	Geen relevante eindpunten
Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, et al. Clinical outcome in patients with complete pathologic response (pT0) to preoperative irradiation/chemo-irradiation operated for locally advanced or locally recurrent rectal cancer. J Surg Oncol 2005; 92(1): 70-5.	Geen relevante eindpunten
Juffermans JHM, Hanssens PEJ, van Putten WLJ, et al. Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect. Cancer 2003; 98(8): 1759-66.	<b>Geïnccludeerd</b>
Schaffer M, Krych M, Pachmann S, et al. Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer--preliminary results. Onkologie 2003; 26(2): 120-4.	<b>Geïnccludeerd</b>
Hoffmann KT, Rau B, Wust P, et al. Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. Strahlenther Onkol 2002; 178(7): 386-92.	Geen relevante eindpunten
Anscher MS, Lee C, Hurwitz H, et al. A pilot study of preoperative continuous infusion 5-fluorouracil, external microwave hyperthermia, and external beam radiotherapy for treatment of locally advanced, unresectable, or recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(3): 719-24.	Andere indicatie
Hildebrandt B, Wust P, Rau B, et al. Regional hyperthermia for rectal cancer. Lancet 2000; 356(9231): 771-2.	Comment
Horie H, Kashiwagi H, Konishi F, et al. Improved outcome following preoperative radiochemotherapy: 40.5 Gy accelerated hyperfractionation and 5-fluorouracil suppositories for patients with carcinoma of the lower rectum. Surg Today 1999; 29(10): 992-8.	Andere indicatie
Rau B, Gaestel M, Wust P, et al. Preoperative treatment of rectal cancer with radiation, chemotherapy and hyperthermia: analysis of treatment efficacy and heat-shock response. Radiat Res 1999; 151(4): 479-88.	Andere indicatie
Rau B, Friedemann A, Tilly W, et al. [Effectiveness of preoperative radio-chemotherapy with respect to thermometry in locally advanced rectal carcinoma] Effektivitat der praeoperativen Radio-Chemo-Thermo-Therapie in Abhangigkeit der Thermometrie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1998; 115(Suppl I): 615-9.	Andere indicatie
Sakakura C, Koide K, Ichikawa D, et al. Analysis of histological therapeutic effect, apoptosis rate and p53 status after combined treatment with radiation, hyperthermia and 5-fluorouracil suppositories for advanced rectal cancers. Br J Cancer 1998; 77(1): 159-66.	Geen relevante eindpunten
Furuta K, Konishi F, Kanazawa K, et al. Synergistic effects of hyperthermia in preoperative radiochemotherapy for rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1997; 40(11): 1303-12.	Andere indicatie
Schlag PM and Rau B. [Surgical and multimodal therapy of recurrent rectum carcinoma] Chirurgische und multimodale Therapie des Rektumkarzinomrezidivs. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1997; 114, 717-9.	Guideline
Schroder RJ, Pegios W, Hunerbein M, et al. [Magnetic resonance tomography and endosonography in the preoperative staging of advanced rectal carcinomas after hyperthermoradiochemotherapy] Magnetresonanztomographie und Endosonographie beim praeoperativen Staging fortgeschrittener Rektumkarzinome nach Hyperthermoradiochemotherapie. Rofo 1997; 166(3): 199-205.	Geen relevante eindpunten
Kuroda M, Hizuta A, Iwagaki H, et al. Hyperthermotherapy for postoperative local recurrences of rectal cancer. Acta Med Okayama 1993; 47(4): 249-54.	Andere indicatie
Sievers KW, Feldmann HJ, Fuller J, et al. [The value of dynamic MRT in the perfusion evaluation of pelvic tumors under hyperthermia] Uber die Wertigkeit der dynamischen MRT in der Perfusionsbeurteilung von Beckentumoren unter Hyperthermie. Rofo 1993; 159(3): 245-50.	Geen relevante eindpunten
Korenaga D, Matsushima T, Adachi Y, et al. Preoperative hyperthermia combined with chemotherapy and radiotherapy for patients with rectal carcinoma may prevent early local pelvic recurrence. Int J Colorectal Dis 1992; 7(4): 206-9.	Andere behandeling
Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, et al. Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23(4): 759-68.	Andere indicatie
Ueo H and Sugimachi K. Preoperative hyperthermochemoradiotherapy for patients with	Andere

Artikel	Geïnccludeerd/ reden van exclusie
esophageal carcinoma or rectal carcinoma. Semin Surg Oncol 1990; 6(1): 8-13.	indicatie
Mori M, Sugimachi K, Matsuda H, et al. Preoperative hyperthermochemoradiotherapy for patients with rectal cancer. Dis Colon Rectum 1989; 32(4): 316-22.	Andere indicatie
De Haas DDF, De Ruyscher DKM, Lambin P, et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. (Protocol) Cochrane Database Syst Rev 2006: CD00626.	Bevat nog geen resultaten

### Bijlage 3: Literatuursearch kosten-effectiviteit

- **Kosten-effectiviteit**
- **Searchdatum:** 28-11-2007 & 18-2-2008
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE, CRD Database
- **Zoektermen :**
  - **Pubmed:**
    - #1= (hyperthermia, induced[mesh] OR hypertherm\*[Text Word]) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR radiotherap\*[Text Word]) AND (cancer OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR neoplasm[Text Word]) AND (Economics[Mesh] OR cost\* OR financ\* OR econom\* OR expenditur\* OR expense\* OR utility)
    - #2= (hyperthermia, induced[mesh] OR hypertherm\*[Text Word]) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR radiotherap\*[Text Word]) AND (cancer OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR neoplasm[Text Word]) AND Quality of life
  - **EMBASE:**
    - exp Neoplasm/ AND Hyperthermia/ AND exp RADIOTHERAPY/ AND ("Outcomes Research"/ OR economic evaluation/ OR "Quality of Life"/)
  - **CRD Database:** idem Medline
- **Limieten:** geen

Artikel	Geïnccludeerd
Bischoff J, Lindner LH, Issels RD, et al. [Clinical impact of locoregional hyperthermia in gynecological oncology] Einsatzmöglichkeiten der lokoregionären Hyperthermie in der gynakologischen Onkologie. Zentralbl Gynakol 2006; 128(5): 255-60	
Ernst I, Lucking PS, Eickmeyer F, et al. [Stereotactic body radiotherapy (SBRT) -- an overview under special consideration of SBRT and LITT in the therapy of liver metastases] Extrakranielle stereotaktische Radiotherapie (ESRT) - eine Übersicht unter besonderer Berücksichtigung von ESRT und LITT in der Behandlung von Lebermetastasen. Zentralbl Gynakol 2006; 128(2): 71-5	
Kok HP, van Haaren PMA, van de Kamer JB, et al. Prospective treatment planning to improve locoregional hyperthermia for oesophageal cancer. Int J Hyperthermia 2006; 22(5): 375-89.	
Maurya DK, Devasagayam TPA, Nair CK. Some novel approaches for radioprotection and the beneficial effect of natural products. Indian J Exp Biol 2006; 44(2): 93-114.	
Van der Zee J and van Rhoon GC. Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia. Int J Hyperthermia 2006; 22(3): 229-34.	
Lledo Garcia E, Jara Rascon J, Subira Ros D, et al. [Scientific evidence on the use of high-intensity focal ultrasound (HIFU) in the treatment of prostatic carcinoma] Evidencia científica actual sobre la utilidad del ultrasonido de alta intensidad (HIFU) en el tratamiento del adenocarcinoma prostático. Actas Urol Esp 2005; 29(2): 131-7.	
Hildebrandt B, Rau B, Gellermann J, et al. [Standards and perspectives in locoregional hyperthermia] Lokoregionäre Hyperthermie: Standards und neue Entwicklungen. Wien Med Wochenschr 2004; 154(7-8): 148-58.	
Kiratli H and Bilgic S. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal metastases. Eur J Ophthalmol 2004; 14(5): 423-9.	
Terashima H. [Hyperthermia of malignant tumors]. Fukuoka Igaku Zasshi 2004; 95(4): 89-97.	
Gravas S, Laguna MP, De La Rosette JJMC. Application of external microwave thermotherapy in urology: past, present, and future. J Endourol 2003; 17(8): 659-66.	
Sreenivasa G, Gellermann J, Rau B, et al. Clinical use of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan to predict effectiveness and toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55(2): 407-19.	
Van Vulpen M, De Leeuw JRJ, Van Gellekom MPR, et al. A prospective quality of life study in patients with locally advanced prostate cancer, treated with radiotherapy with or without regional or interstitial hyperthermia. Int J Hyperthermia 2003; 19(4): 402-13.	
Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol 2002; 8(6): 1023-8.	
Van der Zee J and Gonzalez GD. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. Int J Hyperthermia 2002; 18(1): 1-12.	
Uchida T, Ohori M, Egawa S. [Minimally invasive therapy for bladder and prostate cancer]. Gan To Kagaku Ryoho 2001; 28(8): 1094-8.	
Finger PT, Berson A, Szechter A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: results of a 7-year study. Ophthalmology 1999; 106(3): 606-13.	
Choucair AK, Scott C, Urtasun R, et al. Quality of life and neuropsychological evaluation for patients with malignant astrocytomas: RT0G 91-14. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38(1): 9-20.	
Ebert MA. Optimisation in radiotherapy I: defining the problem. Australas Phys Eng Sci	



Artikel	Geïcludeerd
Med 1997; 20(3): 164-76.	
Matsuda T. The present status of hyperthermia in Japan. Ann Acad Med Singapore 1996; 25(3): 420-4.	
Herman TS, Teicher BA, Holden SA. Addition of mitomycin C to cis-diamminedichloroplatinum(II)/hyperthermia/radiation therapy in the FSaIIc fibrosarcoma. Int J Hyperthermia 1991; 7(6): 893-903.	
Van der Zee J and van Rhoon GC. Hyperthermia in clinical oncology. 5th European BSD-users conference, May 18-19, 1990. Rotterdam, The Netherlands. Strahlenther Onkol 1991; 167(1): 46-8.	
Matsumura Y. [Intravesical chemotherapy of superficial bladder tumors]. Gan To Kagaku Ryoho 1989; 16(2): 193-8.	
Kanthan GL, Jayamohan J, Yip D, et al. Management of metastatic carcinoma of the uveal tract: an evidence-based analysis. Clin Experiment Ophthalmol 2007; 35(6): 553-65.	
Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2004; 2, 35.	
Malthaner R and Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2001; (1): CD001556.	
Schulze T, Wust P, Gellermann J, et al. Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. Int J Hyperthermia 2006; 22(4): 301-18.	
Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. Australas Radiol 1996; 40(3): 298-305.	
Mardynskii IS, Lopatin VF, Bizer VA. [Local ultrasound hyperthermia as a component of radiotherapy for osteogenic sarcoma of tubular bones in children and adolescents]. Vopr Onkol 2007; 53(5): 584-8.	
Akiyama S, Kawasaki S, Kodera Y, et al. A new method of thermo-chemotherapy using a stent for patients with esophageal cancer. Surg Today 2006; 36(1): 19-24.	
Kouloulis VE, Nikita KS, Kouvaris JR, et al. Intraoperative hyperthermia and chemoradiotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. Eur J Cancer Care (Engl ) 2002; 11(2): 100-7.	
Serin M, Erkal HS, Cakmak A. Radiation therapy, cisplatin and hyperthermia in combination in management of patients with recurrent carcinomas of the head and neck with metastatic cervical lymph nodes. Int J Hyperthermia 1999; 15(5): 371-81.	
Takechi M, Ueda K, Mukojima T, et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. Int J Hyperthermia 1990; 6(4): 719-40.	
Johannsen M, Gneveckow U, Taymoorian K, et al. [Thermal therapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles] Termoterapia en cancer de prostata mediante el uso de nanoparticulas magneticas. Actas Urol Esp 2007; 31(6): 660-7.	
Lynch JH and Loeb S. The role of high-intensity focused ultrasound in prostate cancer. Curr Oncol Rep 2007; 9(3): 222-5.	
Anderson PM and Pearson M. Novel therapeutic approaches in pediatric and young adult sarcomas. Curr Oncol Rep 2006; 8(4): 310-5.	
Brigand C, Arvieux C, Gilly FN, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancers. Dig Dis 2004; 22(4): 366-73.	
Hancock CM and Burrow MA. The role of radiation therapy in the treatment of central nervous system tumors. Semin Oncol Nurs 2004; 20(4): 253-9.	
Hildebrandt B, Wust P, Gellermann J, et al. Treatment of locally recurrent rectal cancer with special focus on regional pelvic hyperthermia. Onkologie 2004; 27(5): 506-11.	
Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, et al. TNFalpha-based isolated perfusion for limb-threatening soft tissue sarcomas: state of the art and future trends. J Immunother (1997 ) 2003; 26(4): 291-300.	
Unger M. Endobronchial therapy of neoplasms. Chest Surg Clin N Am 2003; 13(1): 129-47.	
Sobat H, Juretic A, Samija M. Combined modality therapy of rectal cancers. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 6, 99-103.	
Branicki FJ and Chu KM. Gastric cancer in Asia: progress and controversies in surgical management. Aust N Z J Surg 1998; 68(3): 172-9.	
Petrovich Z, Baert L, Bagshaw MA, et al. Adenocarcinoma of the prostate: innovations in management. Am J Clin Oncol 1997; 20(2): 111-9.	
Lips I, Dehnad H, Kruger AB, et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced prostate cancer after 76 Gy intensity-modulated radiotherapy vs. 70 Gy conformal radiotherapy in a prospective and longitudinal study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(3): 656-61.	
Thijssens KMJ, Hoekstra-Weebers JEHM, van Ginkel RJ, et al. Quality of life after hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol 2006; 13(6): 864-71.	
Johannsen M, Gneveckow U, Eckelt L, et al. Clinical hyperthermia of prostate cancer using	



Artikel	Geïnccludeerd
magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique. Int J Hyperthermia 2005; 21(7): 637-47.	
Kouloulis VE, Kouvaris JR, Nikita KS, et al. Intraoperative hyperthermia in conjunction with multi-schedule chemotherapy (pre-, intra- and post-operative), by-pass surgery, and post-operative radiotherapy for the management of unresectable pancreatic adenocarcinoma. Int J Hyperthermia 2002; 18(3): 233-52.	
Kalapurakal JA, Mittal BB, Sathiaselvan V. Re-irradiation and external hyperthermia in locally advanced, radiation recurrent, hormone refractory prostate cancer: a preliminary report. Br J Radiol 2001; 74(884): 745-51.	
Vaglini M, Cascinelli F, Chiti A, et al. Isolated pelvic perfusion for the treatment of unresectable primary or recurrent rectal cancer. Tumori 1996; 82(5): 459-62.	
Tohnai I, Hayashi Y, Mitsudo K, et al. Thermochemotherapy for cancer of the tongue using magnetic induction hyperthermia (implant heating system: IHS). Nagoya J Med Sci 1996; 59(1-2): 49-54.	
Kai H, Matsufuji H, Okudaira Y, et al. Heat, drugs, and radiation given in combination is palliative for unresectable esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14(6): 1147-52.	

#### Bijlage 4: Overzicht standpunten over de behandeling met hyperthermie

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Aetna <sup>40</sup>	Amerikaanse verzekeraar	De Aetna acht de behandelingen met HT als medisch noodzakelijk bij de volgende indicaties: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokale/regionale externe HT in combinatie met RT bij oppervlakkige recidieven van melanomen, thoraxwand recidief van mammacarcinoom en cervicale lymfklier metastasen van carcinomen van het hoofd/hals gebied;</li> <li>• Regionale hyperthermische perfusie met Melphalan in patiënten met stadium II en IIA melanoom aan de extremiteiten.</li> </ul> Andere behandelingen/indicaties worden als experimenteel beschouwd.	25-05-2007
Regence Group <sup>20</sup>	Amerikaanse verzekeraar	De Regence Group acht de behandeling met HT medisch noodzakelijk indien lokale HT in combinatie met RT of radiochemotherapie wordt toegepast bij: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primaire of gemetastaseerde oppervlakkige tumoren van cutane of subcutane aard;</li> <li>• Blaas, cervix en rectum tumoren in patiënten bij wie eerdere therapie heeft gefaald of die niet geschikt zijn voor conventionele therapie.</li> </ul> Andere behandelingen/indicaties worden als experimenteel beschouwd.	05-06-2007
Medicaid <sup>21</sup>	Hulpverleningsprogramma in de Verenigde Staten dat zorgt voor gezondheidsverzekeringen voor individuen en families met een laag inkomen en vermogen	Lokale HT wordt alleen vergoed door Medicaid in combinatie met RT voor de behandeling van primaire of gemetastaseerde oppervlakkige tumoren van cutane of subcutane aard.	31-12-1984
CIGNA <sup>41</sup>	Amerikaanse verzekeraar	CIGNA heeft een standpunt uitgebracht betreffende gehele lichaams HT. Deze vorm van HT wordt als experimenteel beschouwd.	15-06-2007
G-BA <sup>19</sup>	Duitse instantie waarin verzekeraars, artsen en ziekenhuizen verenigd zijn om o.a. te beslissen of behandelingen wel of niet door het publieke zorgverzekeringspakket worden gedekt	De G-BA heeft in 2005 een beoordelingsrapport van HT bij 20 indicaties gepubliceerd. In dit rapport wordt geconcludeerd dat ongeacht de aard van de HT behandeling en ongeacht de indicatie er onvoldoende bewijskracht is om de behandeling bewezen effectief te noemen.	15-06-2005
GR <sup>6</sup>	Nederlands adviesorgaan voor parlement en regering over de stand van wetenschap op het gebied van de volksgezondheid	De GR heeft in 1998 een rapport gepubliceerd over het ontwikkelingsgeneeskunde project "hyperthermie". Hierin heeft de GR een oordeel uitgebracht over de aanvaardbaarheid van toepassingen van HT op basis van de klinische bewijsvoering. <ul style="list-style-type: none"> <li>• HT+RT wordt ondersteund door RCT's voor maligne melanomen, hoofd/halstumoren, als aanvulling op herbestraling bij mammacarcinoom en bij stadium IIB-lateraal, IIB en IV</li> </ul>	10-07-1998

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
		<p>cervixcarcinoom;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HT+RT is niet gevalideerd door RCT's maar steunt op klinische ervaring als aanvulling op herbestraling bij rectumcarcinoom en als aanvulling op palliatieve herbestraling bij mesothelioom entmetastasen;</li> <li>• HT+RT is nog experimenteel als behandeling van een recidief cervixcarcinoom in eerder bestraald gebied (in combinatie met cisPlatinum);</li> </ul> <p>HT is niet aanvaardbaar bij blaascarcinoom T3 (&gt;5cm) en T4, NOM0, primair inoperabel rectumcarcinoom of na niet-radical chirurgie en recidief rectumcarcinoom .</p>	

### Bijlage 5: Overzicht kenmerken studies recidief rectum carcinoom: effectiviteit en level of evidence

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Overleving	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
Juffermans et al, 2003 <sup>32</sup> (Door G-BA beoordeelt)	Case serie, retrospectief	N=54, 1-36 maanden (mediaan is 10 maanden)	RT+HT	Inoperabel recidief rectumcarcinoom	Overleving na respectievelijk 1 en 2 jaar: 43% en 6%	Compleet of goed palliatief effect was bereikt in 72% voor minstens 6 maanden <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs concluderen dat de behandeling uitvoerbaar is en goed wordt getolereerd</li> <li>Op basis van vergelijking met andere gepubliceerde gegevens concluderen de auteurs dat behandeling de periode van palliatie verlengd. Echter voor hard bewijs is een fase 3 studie nodig</li> </ul>	C
Schaffer et al, 2003 <sup>33</sup> (Door G-BA beoordeelt)	Case serie, retrospectief	N=14, gemiddelde follow-up duur van 13,9 maanden	Radiochemotherapie+HT	Lokaal recidief rectumcarcinoom (8 patiënten hebben eerder radiochemotherapie gehad, 1 patiënt alleen radiotherapie)	Overleving na 13,9 maanden: 50%	Objectieve respons in 54%, 5 complete respons en 2 partiële respons (13 patiënten waren geëvalueerd) <sup>b</sup>	De auteurs concluderen dat het behandelingsschema actief lijkt en dat verder onderzoek nodig is	C
Van der Zee et al, 2000 <sup>28</sup> (Door G-BA beoordeelt)	RCT	N=143 (72 RT+HT vs. 71 RT), 38 maanden (mediaan)	RT+HT vs. RT	Lokaal gevorderd recidief rectumcarcinoom (M0-M1)	Overleving na 3 jaar: 13% vs. 22% (p=0,44)	Complete respons: 21% vs. 15% (niet significant) <sup>c</sup> Complete palliatie 45% vs. 25% (p=0.06) Duur palliatie 17 vs 7 maanden	De tegenvallende resultaten worden door de auteurs aan de relatief lage stralingsdoseringen toegeschreven	B*

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Follow-up duur	Interventie	Indicatie	Overleving	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
Trotter et al, 1996 <sup>31</sup> (Door G-BA beoordeelt)	RCT	N=75 (36 RT+HT vs. 37 RT), niet gespecificeerd	RT+HT vs. RT	Lokaal recidief rectumcarcinoom en primair inoperabel rectumcarcinoom	Mediane overleving: 8,5 vs. 12,2 maanden (p=0,15)	Geen verschil in lokale controle, kwaliteit van leven, toxiciteit, cumulatieve incidentie van het bekken en lokalisatie van het eerste recidief	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geïnccludeerde patiënten zijn niet eerder bestraald</li> <li>▪ HT is toegepast voor bestraling</li> <li>▪ De auteurs concluderen dat de behandeling met HT volgens het in de studie gebruikte protocol niet effectiever is dan radiotherapie alleen</li> </ul>	B <sup>a</sup>
Kakehi et al, 1990 <sup>34</sup>	Case serie, retrospectief	N= 34	RT+HT	Recidief rectumcarcinoom	Niet gerapporteerd	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Respons: complete respons in 5,9%, partiële respons in 41,2%</li> <li>▪ Pijnreductie in 55,9% <sup>d</sup></li> <li>▪ Verbetering van de performance status in 55,9%</li> </ul>	De auteurs concluderen op basis van de resultaten van de gehele studie dat HT als een significante behandeling voor kanker patiënten kan worden gezien	C

<sup>a</sup> Een compleet palliatief effect is gedefinieerd als geen pijn ondervinden en niet gebruik maken van pijnbestrijdende medicatie. Een goed palliatief effect is gedefinieerd als een reductie van 2 punten op de pijnschaal (pijnschaal met 6 niveaus, 0-5), of een reductie van 1 punt en een reductie van het gebruik van pijnbestrijdende medicatie.

<sup>b</sup> Complete respons is gedefinieerd als het niet aanwezig zijn van enig bewijs van een recidief aan de hand van een CT of MRI. Partiële respons is gedefinieerd als een tumor reductie van >50% bepaald aan de hand van een CT of MRI.

<sup>c</sup> Complete respons is gedefinieerd als het geheel verdwijnen van de tumor in het bestraalde gebied.

<sup>d</sup> Complete respons is gedefinieerd als het geheel verdwijnen van de tumor in het bestraalde gebied. Partiële respons is gedefinieerd als een tumor reductie van >50%.

<sup>e</sup> Niet dubbelblind

## Bijlage 6: Overzicht kenmerken studies recidief rectum carcinoom: behandelingschema

Eerste auteur, jaar van publicatie	Interventie		Vergelijkende behandeling
	Radiotherapie: Totaal Gy, Fracties	Hyperthermie: Pre/inter/post-radiotherapie, Aantal behandelingen (type apparatuur), Duur van behandeling, Temperatuur (°Celsius)	Radiotherapie: Totaal Gy, Fracties
Juffermans et al, 2003 <sup>32</sup>	24-32 Gy, Fracties van 4 Gy (2/per week)	Post-RT (2-4 uur na bestraling), 3 of 4 behandelingen, 1/per week (BSD-2000) , Temperatuur range: 40,2-44,7° met een mediaan van 41,3°	
Schaffer et al, 2003 <sup>33</sup>	Eerder bestraalde patiënten: 30,6-39 Gy Fracties van 1.8 Gy, CT: 5-FU infusie , 5 dagen, 350mg/m <sup>2</sup> /24h in week 1&5 Niet eerder bestraalde patiënten: 45-59.4 Gy, Fracties van 1.8 Gy, CT: 5-FU infusie, 5 dagen, 350mg/m <sup>2</sup> /24h in week 1&5	Post-RT (1 uur na bestraling), 2 x regionale HT/week, gemiddeld: 5.8 per patiënt (BSD-2000/3D), 60 min na bereiken van een temperatuur van 42° of 30 min na aanvang indien 42° nog niet bereikt, gem. max. temperatuur van 40.3°(range 39.6-41.1°)	
Van der Zee et al, 2000 <sup>28</sup>	46-50 Gy, Fracties van 1,8-2,3Gy op de tumor en bekkenlymfeklieren, daarna voor zover als mogelijk 10-24Gy op de tumor	Post-RT (1-4 uur na bestraling), 5 behandelingen (BSD-2000), Gem. duur van 60 min na het bereiken van een temperatuur van >42° of na 90 min onafhankelijk van de temperatuur, Gemiddelde temperatuur van 41°	76-50 Gy, Fracties van 1,8-2,3Gy op de tumor en bekkenlymfeklieren, daarna voor zover als mogelijk 10-24Gy op de tumor
Trotter et al, 1996 <sup>31</sup>	36-40 Gy (mediaan=42,75 Gy), Mediane fracties van 1,5 Gy	Pre-RT (20 min voor bestraling), Minstens 2/week (VHF applicator, 433,9 MHz), Per behandeling 2 of 3 applicaties van 10 min met steeds 30 min pause, Gem. temperatuur niet geapporteerd	45-50 Gy (mediaan=45 Gy), Mediane fracties van 1,8 Gy
Kakehi et al, 1990 <sup>34</sup>	50-60 Gy, Fracties 1.8-2.0	Post-RT, 8-10 behandelingen (Thermotron RF-8, 8 MHz), 40-50 min, Gemiddelde temperatuur van 41°	

## 7. Literatuurlijst

---

- <sup>1</sup> 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](http://www.cvz.nl/resources/rpt0711_stand-wetenschap-en-praktijk_tcm28-25006.pdf)
- <sup>2</sup> Ziekenfondsraad. Advies inzake diepe hyperthermie als toevoeging aan radiotherapie. Kenmerk SGZ/7452/95. 23 februari 1995.
- <sup>3</sup> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Standpunt inzake het advies "hyperthermie". Kamerstuk, 3 maart 1999. [http://www.minvws.nl/kamerstukken/zzoude\\_directies/csz/standpunt\\_inzake\\_het\\_advies\\_hypert\\_hermie.asp](http://www.minvws.nl/kamerstukken/zzoude_directies/csz/standpunt_inzake_het_advies_hypert_hermie.asp)
- <sup>4</sup> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Standpunt hyperthermie. Kamerstuk, 15 juli 1999. [http://www.minvws.nl/kamerstukken/zzoude\\_directies/csz/standpunt\\_hyperthermie.asp](http://www.minvws.nl/kamerstukken/zzoude_directies/csz/standpunt_hyperthermie.asp)
- <sup>5</sup> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Hyperthermie. Kamerstuk, 30 september 1999. [http://www.minvws.nl/kamerstukken/zzoude\\_directies/csz/hyperthermie.asp](http://www.minvws.nl/kamerstukken/zzoude_directies/csz/hyperthermie.asp)
- <sup>6</sup> Gezondheidsraad. Kanttekeningen bij een ontwikkelingsgeneeskunde project. 1998/13.
- <sup>7</sup> KWF Kankerbestrijding. Hyperthermie bij kanker. 2005. <http://scripts.kwfkankerbestrijding.nl/bestellingen/documents/Hyperthermie.pdf>
- <sup>8</sup> KWF Kankerbestrijding. Borstvlieskanker/ Mesothelioom. 2005. <http://scripts.kwfkankerbestrijding.nl/bestellingen/documents/Borstvlieskanker.pdf>
- <sup>9</sup> Van der Zee J, Van de Pol M. Letter to the editor. Radiother Oncol. 70 (2004) 99.
- <sup>10</sup> Kankerregistratie. Feiten en fabels over kanker in Nederland 2005. 42-43. [http://www.ikcnet.nl/uploaded/bibliotheek/document/VIKC\\_feiten+fabels05.pdf](http://www.ikcnet.nl/uploaded/bibliotheek/document/VIKC_feiten+fabels05.pdf)
- <sup>11</sup> Leuven Lung Cancer Group. Richtlijn: Mesothelioom. 30-06-2006 - v1.0 <http://www.lungcancergroup.be/pdf/060630meso-v1.pdf>
- <sup>12</sup> Regionale Tumorwerkgroep Longtumoren. Richtlijn mesothelioom. Versie: 1.1. 2004. [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=richtlijn/item/pagina.php&richtlijn\\_id=267](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=267)
- <sup>13</sup> De Ruyscher D, Slotman B. Treatment of intervention sites of malignant pleural mesothelioma with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey. Radiother Oncol. 2003 Sep;68(3):299-302.
- <sup>14</sup> Grubben MJAL, Nagengast FM, Carcinomen van colon en rectum. 1995. <http://www.stoma.nl/Default.asp?A1PID=463PDAR&A1SID=888920051>
- <sup>15</sup> Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001 Aug 30;345(9):638-46.
- <sup>16</sup> Lemmens VEPP, Coebergh JWW. Epidemiologie van colorectale tumoren. IKR Bulletin 2006; 30 (december):4-7.
- <sup>17</sup> Landelijke werkgroep Gastro Intestinale Tumoren. Richtlijn rectumcarcinoom. 2008 Versie. 2.0.
- <sup>18</sup> De Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, et al. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura-a single-institution experience with 189 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43(3): 511-6.
- <sup>19</sup> GBA. Hyperthermie. (u. a. Ganzkörper-Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie) 2005. Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses. <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-236/2005-06-15-BUB-Hyperthermie.pdf>
- <sup>20</sup> Regence Group. Medicine Section: Local or Whole Body Hyperthermia. 2007/05. <http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/med15.html>
- <sup>21</sup> Medicaid. NCD for HYPERTHERMIA for Treatment of Cancer. 1984. [http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewncd.asp?ncd\\_id=110.1&ncd\\_version=1&basket=ncd%3A110%2E1%3A1%3AHyperthermia+for+Treatment+of+Cancer](http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewncd.asp?ncd_id=110.1&ncd_version=1&basket=ncd%3A110%2E1%3A1%3AHyperthermia+for+Treatment+of+Cancer)
- <sup>22</sup> Tarmed Browser. Tarifversion: 1.05.03. Geldig vanaf 01/01/2008. URL: <http://onb.tarmedsuisse.ch/>

- 
- <sup>23</sup> Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Lancet. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology*. 1995 Mar 4;345(8949):540-3.
- <sup>24</sup> Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, González González D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *International Collaborative Hyperthermia Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Jul 1;35(4):731-44.
- <sup>25</sup> Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, Sanders LL, Dewhirst MW. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):3079-85.
- <sup>26</sup> Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Jul;15(1):13-24.
- <sup>27</sup> Valdagni, R. and M. Amichetti, Report of long term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 28, 163-169, 1993.
- <sup>28</sup> Van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Dutch Deep Hyperthermia Group*. *Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1119-25.
- <sup>29</sup> Van der Zee J. Reply to the editor. *Lancet*. 2000 Aug 26;356(9231):772.
- <sup>30</sup> Hildebrandt B, Wust P, Rau B, Schlag P, Riess H. Regional hyperthermia for rectal cancer. *Lancet*. 2000 Aug 26;356(9231):771-2.
- <sup>31</sup> Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer. *Australas Radiol*. 1996 Aug;40(3):298-305.
- <sup>32</sup> Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, van Rhoon GC, van Der Zee J. Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect. *Cancer*. 2003 Oct 15;98(8):1759-66.
- <sup>33</sup> Schaffer M, Krych M, Pachmann S, Abdel-Rahman S, Schaffer PM, Ertl-Wagner B, et al. Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer-preliminary results. *Onkologie*. 2003 Apr;26(2):120-4.
- <sup>34</sup> Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia*. 1990 Jul-Aug;6(4):719-40.
- <sup>35</sup> Franckena M, Stalpers LJA, Koper PCM, Wiggendaad RCJ, Hoogenraad WJ, Van Dijk JDP et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: An update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Sep 17 [Epub ahead of print].
- <sup>36</sup> Harima Y, Nagata K, Harima K et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int. J. Hyperthermia* 2001; 17: 97-105.
- <sup>37</sup> Hoekstra J (RIVM). Welke zorg gebruiken patiënten en wat zijn de kosten? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Kanker\ Longkanker, 22 februari 2007.
- <sup>38</sup> Hoekstra J (RIVM). Welke zorg gebruiken patiënten en wat zijn de kosten? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Kanker\ Dikkedarmkanker, 13 maart 2006.
- <sup>39</sup> De Wit G, De Charro F. Een economische evaluatie van hyperthermie in combinatie met radiotherapie bij de behandeling van bekkentumoren. November 1993. Rapport Nr. 1993. Erasmus University.
- <sup>40</sup> Aetna. Clinical Policy Bulletin: Hyperthermia in Cancer Therapy. Number: 0278. 2007. [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200\\_299/0278.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0278.html)



---

<sup>41</sup> CIGNA. CIGNA HEALTHCARE COVERAGE POSITION: Whole Body Hyperthermia Treatment For Cancer. 2007/06.  
[http://www.cigna.com/customer\\_care/healthcare\\_professional/coverage\\_positions/medical/mm\\_0098\\_whole\\_body\\_hyperthermia\\_treatment\\_for\\_cancer.pdf](http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0098_whole_body_hyperthermia_treatment_for_cancer.pdf)