

NOTAT

10. januar 2010

Regional leverkemoterapi - Intrahepatisk kemoterapi

Indledning

Hvorfor leverregional behandling?

Leveren har dobbelt blodforsyning. Den forsynes dels fra tarmblodet (porta) og dels fra en eller flere leverarterier. Levercellerne ernærer sig af og omsætter indholdet i tarmblodet, mens metastaser i leveren primært ernæres fra frisk-iltet blod fra leverarterien. Denne forskel åbner mulighed for at give en anatomisk målrettet (regional) behandling med kemoterapi gennem leverarterien. Dette kaldes regional leverkemoterapi eller "Hepatisk Arteriel Infusion" (HAI) af kemoterapi. Anatomien kan variere men det mest almindelige er at der kun afgår en arterie til leveren. Den kommer fra den arterie (truncus coeliacus), der forsyner den øvre del af tarmsystemet og som kommer fra den store legemspulsåre (aorta). En specialuddannet røntgenlæge fører under røntgenvejledning et kateter ind gennem en arterie i lysken, op gennem legemspulsåren, over i tarmarterien og derfra over i leverarterien. Eventuelle andre småarterier der afgår fra tarmarterien til f.eks. mavesæk og bugspytkirtel aflukker røntgenlægen under røntgenvejledning gennem kateteret. Kateteret i lysken kan sættes på et lille kammer der opereres ind under huden og som kan bruges til at give kemoterapi i. Patienten bærer rundt på kateteret i den tid der gives behandling, oftest ½ år. Hos nogle patienter vælger man at fjerne leverkateteret efter hver behandling i stedet for at indsætte et kammer. Ved at give kemoterapi direkte ind i leverarterien kan der opnås meget høje koncentrationer i levermetastaserne med mindre påvirkning af de raske leverceller.

En anden teknik går ud på at indsprøjte kemoterapi sammen med mikropartikler i leverarterien. Mikropartiklerne blokerer blodkarrene og tilbageholder kemoterapien, så den bliver i længere tid i metastaserne.

Hvem kan have gavn af leverregional behandling?

Formålet med leverregional behandling afhænger af, hvorfra kræften har spredt sig.

(1) Hos patienter med kræft i tyk- og endetarm vil de metastatiske celler fra canceren fra tarmen først passere gennem tarmblodet op til leveren, der således vil blive det første sted, hvor metastaserne tilbageholdes. Leveren fungerer som et første filter. Formålet med leverregional

behandling hos patienter med tyk- og endetarmskræft er at få metastaserne til at skrumpes så meget, at de kan fjernes kirurgisk – at det "forurenede filter" i leveren så at sige kan renses. Kan man fjerne alle metastaserne i leveren hos patienter, der kun har levermetastaser, kan patienten i princippet blive helt rask. Hos sådanne patienter er der ret sikre og gentagne bekræftede rapporter om, at 30-40 % af patienterne lever efter 5 år (1).

(2) Ved andre kræftsygdomme, som bryst- og lungekræft, spreder metastaser sig med det almindelige blod og er ofte spredt til mange organer i kroppen inklusive leveren. Leveren er derfor sjældent det eneste sted, hvor metastaserne har slået sig ned. Sandsynligheden for at helbrede disse patienter ved at fjerne metastaserne i leveren er derfor meget lille. Hvis det er metastaserne i leveren, der primært truer patientens liv, er formålet med leverregional behandling at hæmme væksten af levermetastaserne og forlænge patienternes tid til livstruende sygdoms-udvikling, og dermed forlænge overlevelsen. Al kræft kan sjældent fjernes, og sandsynligheden for at helbrede patienterne er meget lille.

Leverregional behandling af patienter med tyk- og endetarmskræft

Frem til år 2000 var behandlingen af patienter med tyk- og endetarmskræft baseret på enkeltstofs-kemoterapi med tumorsvind hos ca. 20 % af patienterne, og den relativt ringe effekt gjorde, at man var meget fokuseret på at forbedre den ved at målrette behandlingen anatomisk med leverregional kemoterapi. Med enkeltstofsbehandling (med 5-fluorouracil) blev responsraten i en metaanalyse signifikant øget fra 14 % til 41 % (2). Der er stort set ingen lodtrækningsundersøgelser der undersøger, om leverregional behandling er bedre end behandling i en almindelig blodåre (systemisk behandling). En af de få er offentliggjort i 2006 af Kemeny et al. fra New York (3). Patienter med tyk- og endetarmskræft og udelukkende levermetastaser blev ved lodtrækning fordelt til enten leverregional behandling (med 5-fluorouracil) eller systemisk behandling. Undersøgelsen bekræftede, at der kunne opnås tumorsvind (respons) hos dobbelt så mange af de patienter, der fik leverregional behandling, som hos dem, der fik systemisk behandling (47 % versus 24 %, $p=0.012$). Tiden til sygdomsudvikling i leveren var længere (9,8 mdr vs. 7,3 mdr) mens tiden til sygdomsudvikling uden for leveren var kortere (8 versus 15 måneder, $p=0.029$). De patienter der fik leverregional behandling levede længere end de der fik systemisk behandling (median 24 versus 20 måneder, $p=0.0034$). Forfatterne konkluderer, at leverregional enkeltstofsbehandling er sikker, men at der er behov for flere undersøgelser, før man kan anbefale behandlingen som standard. Undersøgelsen er allerede forældet, idet man ikke længere bruger enkeltstofsbehandling. Med moderne kombinationskemoterapi kan der opnås tumorsvind hos 50-

70 % (4) eller mere end dobbelt så mange som med enkeltstofsbehandling. Denne effekt synes yderligere at kunne forøges ved at supplere behandlingen med nyere antistofbehandling (5).

Der er netop publiceret en europæisk consensusartikel vedrørende retningslinjer for medicinsk behandling af patienter med kræft i tyk- og endetarm, der ikke kan behandles med operation alene (6). Her er leverregional behandling ikke nævnt som en behandlingsmulighed. Leverregional behandling er derfor fortsat eksperimentel og bør kun gives i eksperimentelle kontrollerede undersøgelser og ikke som standardbehandling.

Leverregional behandling af patienter med brystkræft

Ved brystkræft foreligger der kun ganske få offentliggjorte undersøgelser om resultaterne af leverregional behandling.

Et eksperimentelt fase I / II forsøg er blevet rapporteret, hvor en kombination af to kemostoffer (doxorubicin og 5-fluorouracil) blev anvendt som første og anden linje behandling til i alt 28 patienter. Man kunne vurdere effekten hos 26, og af disse havde 11 også kræftsygdom uden for leveren. Der sås tumorsvind hos 63 % af patienterne, og de havde en median overlevelse på 25 måneder (7). Der foreligger ingen lodtrækningsforsøg, der sammenligner regional behandling med systemisk behandling.

Der er netop publiceret en consensusartikel vedrørende internationale retningslinjer for medicinsk behandling af patienter med avanceret brystkræft, og her er leverregional behandling ikke nævnt som en anbefaling (8). Det samme gælder i de nyligt publicerede europæiske retningslinjer for diagnose, behandling og follow-up af patienter med metastatisk brystkræft (9).

Ønske om leverregional behandling hos danske patienter

Nogle læger specielt i udlandet har – trods udviklingen i moderne kombinationskemoterapi og de internationale retningslinjer - i særlig grad fokuseret på anatomisk målrettet behandling i form af leverregional kemoterapi. Det gælder specielt læger der behersker teknikken til at gøre dette som Prof. Vogl i Frankfurt. Han er professor i røntgendiagnostik (radiologi) og har specialiseret sig i at kunne lægge katetre ind i blodkar overalt i kroppen. Selvom han ikke er kræftlæge har han udbudt behandlingen så patienter stort set fra dag til anden kan komme til Frankfurt og få en behandling mod betaling.

Et stort antal danske patienter har ønsket leverregional behandling hos Prof. Vogl i Frankfurt. De er enten på eget initiativ taget dertil eller har haft et stort ønske om henvisning hertil. I lyset af

ovenstående generelle betragtninger og af det store patientønske har Second Opinion Panelet, Sundhedsstyrelsen og de behandlende læger i Danmark været meget opmærksomme på dette specielle behandlingstilbud og har løbende gennemgået, hvad der findes af oplysninger om denne behandling i publicerede artikler og abstracts. I det følgende gennemgås relevante offentliggjorte resultater af effekten af leverregional kemoterapi fra Prof. Vogls afdeling.

Publicerede artikler og abstracts fra Prof. Vogl

Oplysningerne om dr. Vogl's resultater af leverregional behandling er indhentet ved søgning i den internationale PubMed biblioteksdatabase samt ved søgning i abstracts fra de væsentligste onkologiske kongresser som ASCO (American Society for Clinical Oncology), AACR (American Association of Cancer Research) og ESMO (European Society for Medical Oncology). Kun artikler og abstracts på engelsk er medtaget. Artikler og abstracts, der omhandler behandling af primær leverkræft, er ikke inkluderet, da leverregional behandling af denne relativt sjældne kræfttype er et etableret standardtilbud i Danmark. Da det ikke kan udelukkes, at der vil kunne findes relevante data fra abstracts fra andre konferencer, har Sundhedsstyrelsen flere gange rettet henvendelse til Prof. Vogl, men har ikke modtaget supplerede materiale om hans behandlingsprincipper og -resultater.

Gennemgang af fundne undersøgelser udgået fra Prof. Vogls afdeling

Der er ikke identificeret undersøgelser, der opfylder de sædvanlige internationale kriterier for fase II eller III undersøgelser (se venligst bilag 1). Alle artikler bortset fra to er publiceret i røntgen (radiologiske) tidsskrifter, og de koncentrerer sig primært om de teknikker, der er brugt og ikke primært om resultaterne af den behandling, der er givet. Sidstnævnte offentliggøres oftest i tidsskrifter om kræftbehandling (onkologiske tidsskrifter). For samtlige publikationer gælder det, at de patienter, der er behandlet, er meget sparsomt beskrevet, og at beskrivelserne ikke lever op til gældende standard for internationale onkologiske tidsskrifter. Her skal de patienter, der behandles, beskrives så detaljeret, at man kan gentage behandlingen på en ny sammenlignelig gruppe af patienter og bekræfte resultatet.

Fase 1 undersøgelser fra Prof. Vogls afdeling

1. Fase 1 undersøgelser er undersøgelser, der afklarer hvilken dosis af et stof, der bør anvendes, hvis man ønsker at give en behandling med acceptable bivirkninger. Der er fundet én undersøgelse, der beskriver leverregional behandling med gemcitabin til patienter med galdegangs- og bugspytkirtelkræft (10). Resultaterne er publiceret i et anerkendt onkologisk tidsskrift og lever op til gældende internationale kriterier.

Behandling af patienter med tyk- og endetarmskræft på Prof. Vogls afdeling

2. Der er offentliggjort en prospektiv opgørelse af 22 patienter med tyk- og endetarmskræft og levermetastaser behandlet med kemoterapi og kemoembolisering direkte i leveren (11). Som anført er tumorsvind afgørende hos disse patienter og det blev kun opnået hos 14 % af patienterne. De behandlede patienter i denne opgørelse havde dog fået mange tidligere behandlinger. Halvdelen af patienterne levede over 8 måneder, hvilket svarer til hvad der opnås ved ny biologisk behandling. På grund af det meget begrænsede, og dårligt beskrevne, antal patienter er det ikke muligt reelt at vurdere og eventuelt gentage behandlingsresultatet.

3. Der er offentliggjort en prospektiv opgørelse af 463 patienter med tyk- og endetarmskræft med levermetastaser behandlet med kemoterapi direkte i leveren men der er brugt tre forskellige behandlingsregimer i samme undersøgelse (12). For den samlede patientgruppe gælder det, at der blev opnået tumorsvind hos 12 % af patienterne, og at den mediane overlevelse var 16 måneder. Heller ikke her er det muligt reelt at vurdere effekten af behandlingen og eftergøre resultaterne.

Behandling af patienter med brystkræft på Prof. Vogls afdeling

4. Der er offentliggjort en prospektiv opgørelse af 208 patienter med brystkræft og levermetastaser behandlet med kemoterapi direkte i leveren med tre forskellige behandlingsregimer i samme protokol (13). For den samlede patientgruppe gælder det, at den systemiske kemoterapi ikke er beskrevet. Der blev opnået tumorsvind i leveren hos 13 % af patienterne. Dette er mindre end forventet med systemisk kemoterapi (8). Patienter med spredning uden for leveren levede mediant 13 måneder, mens patienter med isolerede levermetastaser levede mediant 18.5 måneder, hvilket er mindre end hvad man kan forvente ved standardkemoterapi (14). En undersøgelse har således vist en median overlevelse på 23 måneder hos patienter med spredning til leveren, men dette kan dog være afhængigt af tidligere behandling, hvilket ikke fremgår af nærværende publikation. Undersøgelsen viser desuden, at en lille gruppe patienter måske kan have gavn af behandling direkte i leveren – enten med kemoterapi og/eller destruktiv opvarmning af metastaser.

5. I en retrospektiv opgørelse beskriver Vogl et al. (15) effekten af leverregional kemoterapi med en kombination af gemcitabin og mitomycin-C til 12 patienter med tyk- og endetarmskræft og 12 patienter med brystkræft. Hos patienter med tyk- og endetarmskræft observerede de delvist tumorsvind hos 5 patienter, 3 tilfælde med stabil sygdom og et tilfælde med komplet tumorsvind.

Hos patienter med brystkræft observerede de 4 tilfælde af delvist tumorsvind og 6 tilfælde hvor sygdommen holdt sig i ro uden yderligere vækst (stabil sygdom). Halvdelen af patienterne levede over 10 måneder hvis de havde tyk og endetarmskræft og 11 måneder hvis de havde brystkræft.

På grund af det begrænsede, og dårligt beskrevne, antal patienter er det dog ikke muligt at vurdere og bekræfte behandlingsresultatet. Det fremgår ikke, hvilke patienter der er behandlede, om det er alle henviste (konsekutive) patienter eller om patienterne er udvalgte (selektede).

Behandling af patienter med andre tumortyper på Prof. Vogls afdeling

Vogl et al. (16) har også anvendt leverregional behandling til patienter med neuroendocrine tumorer og levermetastaser. I en retrospektiv undersøgelse anvendtes enten mitomycin-C (18 patienter) eller kombination af mitomycin-C og gemcitabin (30 patienter). Reduktion af metastaser blev observeret hos henholdsvis 11 % og 23 %, og 5-års overlevelse var henholdsvis 38 og 57 måneder. Undersøgelsen mangler bl.a. information om systemisk behandling og er vanskelig at vurdere på grund af inhomogenitet af patientpopulationen med flere forskellige svulsttyper. Der foreligger endvidere publikationer vedr. behandling af ondartet hudkræft, som et pilotstudie publiceret i onkologisk tidsskrift, og nyrekræft (17,18) samt en foreløbig opgørelse af 23 patienter med lungemetastaser, der blev behandlet med mitomycin-C og "kemoembolisering" (19). Disse publikationer lever ikke op til sædvanlig standard for internationale onkologiske publikationer hvor man som anført skal kunne foretage en kontrollerende og bekræftende undersøgelse på en lignende gruppe af patienter. Resultater er derfor stort set umuligt at vurdere.

Lægelig vurdering af Prof. Vogl's behandlingsregime

Patienter, der behandles i Frankfurt, modtager alle en informationspjece med beskrivelse af behandlingen. Af denne fremgår det:

- At de fleste modtager Xeloda® (Capecitabine, et peroralt 5-fluorouracil stof) som systemisk behandling. Behandlingen bliver givet i en reduceret dosis i et ikke anerkendt regime.
- At der for at øge effekten af kemoterapi suppleres med "kemoembolisering" med mikropartikler i leverarterien.
- At patienterne i mange tilfælde modtager den samme form for kemoterapi – uafhængigt af tidligere behandling og uafhængig af erfaringer vedr. effekt af de givne stoffer ved forskellige kræftformer.
- At der anlægges kateter i forbindelse med hver enkelt behandling.

- At der hos nogle (udvalgte) patienter behandlet hos Prof. Vogl sker en reduktion i størrelsen af deres levermetastaser. Det er dog vanskeligt at identificere disse patienter, ligesom det er usikkert, i hvor høj grad effekten er forårsaget af den systemiske behandling. En eventuel effekt på overlevelse kan ikke vurderes på de publicerede data, hverken om patienterne lever kortere eller længere end forventet.
- At nogle patienter har betydelige bivirkninger. Der foreligger dog ikke en systematisk opgørelse af disse. I betragtning af den relativt korte levetid hos disse meget syge patienter kan risikoen for bivirkninger i deres sidste tid være afgørende.
- Hos patienter med tyk- og endetarmskræft er kombinationen af varmemhandling af levermetastaser og kemoterapi et etableret behandlingstilbud. Prof. Vogl anvender også varmebehandling af levermetastaser til andre kræftformer. Patienternes gavn heraf er yderst tvivlsom.

Leverregional behandling i Danmark

Der er i Danmark et stort ønske fra patienterne om tilbud om leverregional behandling.

Der blev i januar 2005 på Herlev Hospital påbegyndt et fase II forsøg med leverregional kombinationskemoterapi af patienter med tyk- og endetarmskræft. Denne behandling tilbydes fortsat. Der er pr. 1. januar 2010 behandlet 61 patienter, og resultaterne er ved at blive gjort op. Da undersøgelsen ikke er færdig er det først ved den endelige opgørelse, der tidligst vil foreligge i efteråret 2010, at man reelt kan vurdere resultaterne.

Der er endvidere netop startet et fase II forsøg til patienter med brystkræft. Forud herfor er 15 patienter med brystkræft blevet behandlet eksperimentelt. Der vil i nærmeste fremtid endvidere blive påbegyndt et forsøg til patienter med galdegangskræft og andre kræftformer, hvor man lægeligt skønner, at behandlingen vil kunne gavne patienterne.

Ved anvendelsen af leverregional kemoterapi i Danmark har man lagt vægt på følgende:

- Behandlingerne gives i kontrolleret protokolleret regi (fase II) med henblik på opgørelse og mulighed for på et senere tidspunkt at afgøre, hvilke patienter der eventuelt har gavn af behandlingen, ligesom man får kendskab til bivirkningsmønster.
- På grund af et stort pres fra patienter har man valgt at påbegynde behandlingerne i eksperimentelt regi
- At patienterne udvælges omhyggeligt – bl.a. foretages der PET-CT scan med henblik på hvor syge de er udenfor leveren

- At den systemiske behandling gøres så effektiv som muligt
- I Danmark har man fra starten anvendt permanent kateter ved leverregional kemoterapi, men man har efterfølgende udviklet teknikken, så der også kan anlægges kateter ved hver enkelt behandling.
- At der ved manglende ekspertise i Danmark er mulighed for international "back up" med mulighed for konsultation. Der er på nuværende tidspunkt etableret kontakt til Boston, der har såvel onkologisk som radiologisk ekspertise

Konklusion

- *Publicerede undersøgelser, hvor Prof. Vogl er medforfatter, vedrørende kemoterapi direkte i leveren har med en enkelt undtagelse et kvalitetsniveau, der ikke "lever op til international onkologisk standard" og derfor er vanskelige at tolke.*
- *Det er ikke dokumenteret at patienter, der har fået dr. Vogls leverregionale behandling, lever længere.*
- *Leverregional behandling anbefales ikke i internationale retningslinjer for behandling af patienter med tyk- og endetarmskræft og brystkræft eller andre kræftformer.*
- *Hos enkelte patienter er der set en formindskelse af kræftsygdommen vurderet ud fra diverse skanninger. Det er dog vanskeligt dels på forhånd at identificere disse patienter, og dels at afgøre i hvor høj grad resultatet skyldes den systemiske behandling, der er givet samtidig.*
- *Fordelen ved leverregional behandling i forhold til systemisk behandling med moderne kombinationsterapi er ikke dokumenteret (2, 3).*
- *Et lodtrækningsforsøg har vist, at der er stor risiko for, at sygdommen kommer igen uden for leveren (3)*
- *Behandlingen bør i Danmark alene gives under kontrollerede, reproducerbare forhold i protokolleret forsøg til udvalgte patienter.*
- *Der skal i Danmark være ekspertise til anlæggelse af alle relevante katetre. Denne ekspertise er etableret.*
- *Der skal være mulighed for international "back up" og gerne samarbejde med et udenlandsk cancercenter, der råder over såvel onkologisk som radiologisk ekspertise.*

Referencer

1. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004 October;240(4):644-57
2. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 March 6;88(5):252-8.
3. Kemecey NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1395-1403.
4. Pfeiffer P, Jensen BV: [Drug therapy of patients with metastatic colorectal cancer] *Ugeskr Laeger* 2005;167 (45):4261-5.
5. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2009 November 24.
6. Van Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl 4): iv61-iv63.
7. Ikeda T, Adachi I, Takachima S, et al. A phase I/II study of continuous intra-arterial chemotherapy using an implantable reservoir for the treatment of liver metastases from breast cancer: a Japan Clinical oncology Group (JCOG) study 9113. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 23-7.
8. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009, epub ahead of print.
9. Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl 4): iv15-iv18.
10. Vogl TJ, Schwartz W, Eichler K, et al. Hepatic intraarterial chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable cholangiocarcinomas and liver metastases of pancreatic cancer. a clinical study on maximum tolerable dose and treatment efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 745 – 55.
11. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol* 2007; 17: 1025-34.
12. Vogl Tj, Gruber T, Balzer JO, et al. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009; 250: 281-9.
13. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NA. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *Eur Radiol* 2009, epub ahead of print
14. Atalay, G., et al. "Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials." *Eur.J.Cancer* 39.17 (2003): 2439-49.
15. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Selby JB, Bauer RW. Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic metastases. *Eur Radiol* 2008; 18: 468-76.
16. Vogl TJ, Gruber T, Naguib NN, Hammerstingl R, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine tumors: treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *Am J Roentgenol* 2009;193:941-7.
17. Vogl T, Eichler K, Zangos S, et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 177-84.

- 18.** Nabil M, Gruber T, Yakoub D, et al. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from renal cell carcinoma: local control and survival results. *Eur Radiol* 2008, DOI 10.1007/s00330-008-0887-z
- 19.** Vogl TJ, Wetter A, Lindmayer S, Zangos S. Treatment of unresectable lung metastases with transpulmonary chemoembolization: preliminary experience. *Radiology* 2005; 234: 917-22.

Bilag 1

Krav til dokumentation før godkendelse af ny onkologisk behandling som standardbehandling i Danmark

Før en behandling godkendes som standardbehandling i DK vil det være et krav, at der foreligger mindst én publiceret fase III undersøgelse (lodtrækningsundersøgelse), hvor den nye behandling er sammenlignet med den bedst kendte standardbehandling. Det skal i denne forbindelse være påvist, at den nye behandling giver øget overlevelse - eller som minimum bedre livskvalitet eller færre bivirkninger. I enkelte tilfælde er en behandling godkendt som standard i Danmark alene efter publikation af fase II data. I sådanne tilfælde har den nye behandling vist overbevisende effekt (livsforlængelse) og man har skønnet, at det var uetisk ikke at tilbyde behandlingen. Såvel fase II som III undersøgelser er karakteriseret ved, at der før undersøgelse er initieret, foreligger en klart defineret behandling, veldefinerede kriterier for 1) selektion af patienter, 2) opgørelse af effekt af behandlingen, 3) opgørelse af bivirkninger, 4) beregning af patientantal og 5) statistisk metode.