

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Afstudeerscriptie

Curatieve behandeling bij HCC: de meest effectieve behandeling

Laura van der Meulen

Studentennummer: 2176636

Begeleider: Rob Vogels

Eindhoven, juli 2016

Voorwoord

Deze scriptie is geschreven in het kader van mijn afstuderen voor de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedisch Hogeschool te Eindhoven. Het betreft een literatuurstudie naar de meest effectieve curatieve therapie voor patiënten met Hepatocellulair carcinoom (HCC). Dit onderzoek heeft plaatsgevonden van januari 2016 tot en met juni 2016.

Ik wil iedereen bedanken die geholpen hebben om deze scriptie tot een goed einde te brengen. Allereerst wil ik mijn begeleider Rob Vogels bedanken voor de begeleiding en ondersteuning tijdens deze scriptie. Ook wil ik vrienden en familie bedanken die mij moreel hebben gesteund en feedback hebben gegeven op mijn stukken.

Laura van der Meulen

Eindhoven, juli 2016

Samenvatting

Achtergrond

In deze literatuurstudie wordt onderzocht welke curatieve therapieën er voor patiënten met een hepatocellulair carcinoom (HCC) beschikbaar zijn en welke het meest effectief is. Om de effectiviteit te bepalen worden de volgende aspecten per curatieve therapie onderzocht en vergeleken: overlevingskans, hersteltijd, complicaties en kwaliteit van leven.

Methode

Middels Pubmed is gezocht naar relevante artikelen. Inclusiecriteria voor dit onderzoek zijn Nederlandstalige of Engelstalige publicaties vanaf 2011 tot heden, met daarin HCC-patiënten met Child klasse A of B en één of meer van de onderzochte uitkomstwaarden. In dit onderzoek zijn de volgende zoektermen gebruikt, HCC, curatie, therapie, overlevingskans, complicaties, hersteltijd, kwaliteit van leven en effectiviteit. Data analyse heeft plaats gevonden middels data-extractie op basis van onderzoeksdesign, behandeling/interventie, populatie kenmerken, uitkomstwaarden en methodologische kwaliteit.

Resultaten

In deze studie zijn 28 artikelen geïnccludeerd. In totaal zijn 10 verschillende therapieën gevonden. Er is geconstateerd dat alleen radiofrequentie ablatie (RFA) en leverresectie beschikken over voldoende resultaten om tot een betrouwbare conclusie te komen over de effectiviteit, daarom is de keuze gemaakt om deze twee met elkaar te vergelijken. De overlevingskans van één, drie en vijf jaar voor RFA en leverresectie zijn nagenoeg gelijk aan elkaar. De gemiddelde hersteltijd in dagen is bij RFA lager. Het aantal complicaties is bij RFA minder. De kwaliteit van leven na een leverresectie behandeling is op de langere termijn beter dan bij RFA.

Conclusie

Op basis van deze literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat RFA in vergelijking met leverresectie een effectievere curatieve therapie is voor HCC-patiënten. Hersteltijd en complicaties scoren beter bij RFA dan bij leverresectie. De overlevingskans bij deze twee therapieën zijn gelijk aan elkaar. Leverresectie heeft op de langere termijn een betere kwaliteit van leven, echter is dit gebaseerd op één artikel en kan hier geen betrouwbare conclusie uit worden gevormd.

Abstract

Background

This systematic review investigated which curative treatments are available for patients with hepatocellular carcinoma and which treatment is the most effective. In order to determine the effectiveness the following aspects are examined and compared for each curative therapy: survival rate, recovery time, complications and quality of life.

Method

The PubMed database is used to find relevant articles. In order to find the right publications several search criteria were used: published in Dutch and English-language, publication from 2011 until now, containing HCC-patients with Child class A or B and one or more of the investigated outcome values. In this study the following keywords were used, HCC, curative, therapy, survival rate, complications, recovery time, quality of life and effectiveness. Data extracting was based on study design, treatment/intervention, population characteristics, outcome values and methodological quality.

Results

28 articles are perceived to be relevant and included in this study. 10 different therapies are found in this research. It has been noted that only radio frequency ablation (RFA) and liver resection have sufficient results in order to come to a reliable conclusion regarding the effectiveness, therefore, the decision is made to compare these two with one another. The survival rate for RFA and liver resection are practically equal. The average recovery time in days is lower for RFA. The amount of complications is less for RFA. The long term quality of life was better for patients treated with liver resection than RFA.

Conclusion

Based on the results of this research RFA is currently the best curative therapy for HCC-patients. The recovery time average and complications rate of RFA are better than the outcomes of liver resection. In the long term quality of life liver resection has better results, however this is based on one article and no reliable conclusion can be formed.

Inhoudsopgave

1.	Inleiding	6
2.	Methode	8
2.1	Onderzoeksdesign.....	8
2.2	Dataverzameling.....	8
2.3	Dataselectie	9
2.4	Inclusiecriteria.....	9
2.5	Data analyse.....	10
2.6	Methodologische kwaliteitsbeoordeling.....	10
2.7	Ethisch aspect	10
3.	Resultaten.....	11
3.1	Dataselectie	11
3.2	Datasynthese.....	12
3.2.1	Therapieën.....	12
3.2.2	Overlevingskans	13
3.2.3	Hersteltijd.....	13
3.2.4	Complicaties	13
3.2.5	Kwaliteit van leven	14
3.3	Methodologische kwaliteit.....	14
4.	Discussie	20
4.1	Aanbevelingen	22
4.2	Conclusie	22
5.	Literatuurlijst	23
	Bijlage 1: Child-Pugh score.....	I
	Bijlage 2: Checklist voor cohort onderzoek	III
	Bijlage 3: Checklist voor RCT.....	IV
	Bijlage 4: Checklist voor CCT onderzoek.....	V
	Bijlage 5: Checklist algemeen kwantitatief onderzoek vertaling.....	VI
	Bijlage 6: Beoordeling methodologische kwaliteit RCT onderzoek.....	VIII
	Bijlage 7: Beoordeling methodologische kwaliteit CCT onderzoeken.....	IX
	Bijlage 8: Beoordeling methodologische kwaliteit Cohort onderzoeken.....	X
	Bijlage 9: Beoordeling methodologische kwaliteit kwantitatief enquête onderzoek.....	XI
	Bijlage 10: Schematische weergave van de vergelijking tussen RFA en leverresectie.....	XII

1. Inleiding

In 2012 werden 14,1 miljoen nieuwe patiënten gediagnostiseerd met kanker en zijn wereldwijd 8,2 miljoen patiënten overleden aan deze ziekte (1). De vijfde meest voorkomende maligniteit wereldwijd is Hepatocellulair carcinoom (HCC). HCC gaat uit van de levercellen en is de derde meest voorkomende kanker gerelateerde doodsoorzaak (2). Ieder jaar worden wereldwijd 500.000 nieuwe patiënten met een HCC gediagnostiseerd en sterven 250.000 patiënten aan deze ziekte (3,4). In 2015 waren in Nederland 549 per 100.000 patiënten die gediagnostiseerd werden met een HCC (5).

Bij 80-90% van de patiënten met een HCC komt levercirrose voor. Dit wordt veroorzaakt door chronische hepatitis B en C (6). 80% van de HCC-patiënten zijn geïnfecteerd met het hepatitis B virus (HBV) of hepatitis C virus (HCV). Verder is bij 20% van de HCC-patiënten de oorzaak niet bekend of door alcoholische leverziekten (2). Om de prognose van HCC-patiënten te voorspellen en zo een juiste behandeling te kiezen, wordt wereldwijd gebruik gemaakt van het Barcelona Clinic liver cancer staging (BCLC) systeem. Het BCLC systeem is gecategoriseerd in vijf stadia: heel vroeg (0), vroeg (A), intermediair (B), gevorderd (C) en terminaal (D). Het bevat data over de tumor status, lever functie status en de algehele gezondheidsstatus (2,7). Patiënten die in stadium 0 of stadium A of in sommige gevallen stadium B worden gediagnostiseerd komen in aanmerking voor een curatieve therapie (8).

Curatieve behandelingen worden gehanteerd bij 30-40% van alle patiënten met een HCC in stadium BCLC nul of A. Patiënten met stadium nul en A kunnen in aanmerking komen voor leverresectie, RFA, lever transplantatie of percutane ethanol injectie (PEI) (2,7,9,10). Stadium BCLC B komt voor bij 20% van alle HCC-patiënten. Afhankelijk van de leverfunctie en fysieke status van de patiënt kunnen deze in aanmerking komen voor curatieve therapie (2,7,11). Om in aanmerking te komen voor curatieve therapie wordt gekeken naar de lever functie van de patiënt. De lever functie wordt bepaald aan de hand van de Child-Pugh score. Dit is een scoringssysteem om de ernst van een chronische lever ziekte inclusief cirrose te meten. Aan de hand van het aantal behaalde punten worden patiënten ingedeeld in een zogenoemde Child klasse, zie bijlage 1. Dit zijn Child klasse A, B of C. Patiënten die in aanmerking komen voor curatieve therapie vallen onder de klasse A of B. Het BCLC stadieringsstelsel kijkt hier naar bij de stadiëring van HCC-patiënten (12). Patiënten die gediagnostiseerd zijn met BCLC nul vallen onder Child klasse A. BCLC A en B gediagnostiseerde patiënten vallen onder Child klasse A of B (2,7,10).

Er zijn veel nieuwe therapieën in ontwikkeling om patiënten curatief te kunnen behandelen. De verschillende curatieve behandelingen op dit moment zijn RFA, PEI, leverresectie of transplantatie. Er wordt naar nieuwe mogelijkheden gekeken voor lokale of locoregionale therapieën, waarbij wordt gedacht aan nieuwe ontwikkelingen binnen de ablatie therapie, mogelijke radiotherapieën, combinatie van verschillende locoregionale therapieën of systemische met locoregionale therapieën (10,13,14). Door de vele ontwikkelingen en nieuwe methodes is het niet duidelijk wat de meest effectieve curatieve therapie is voor patiënten met een HCC. Het ontbreekt op het moment aan een overzicht van wat in de wetenschappelijke literatuur hierover wordt beschreven.

De effectiviteit van een behandeling wordt beschreven aan de hand van de overlevingskans, de hersteltijd, kwaliteit van leven en complicaties bij een patiënt na een behandeling (14–19). Bij de overlevingskans wordt gekeken hoeveel patiënten na bepaalde periodes tumor vrij en nog in leven zijn. Deze overlevingskans wordt in de literatuur veel benoemd en wordt gedefinieerd in jaren, veel al in één, drie en vijf jaar overleving, per categorie wordt het percentage nog levende patiënten aangegeven (14–16). De hersteltijd geeft aan hoe lang een patiënt na een operatie of ingreep moet herstellen. De verschillende behandelingen hebben een eigen techniek. Het is belangrijk om te weten wat de impact van de behandeling is op de patiënt en hoe lang de genezing duurt. Behandelingen die het zelfde resultaat leveren, maar waarbij de hersteltijd verschilt, zal eerder voor de kortste hersteltijd worden gekozen (15). De kwaliteit van leven na een behandeling geeft de gezondheid van een patiënt weer. Pijn en andere symptomen die ontstaan zijn door een behandeling kunnen de kwaliteit van leven verminderen (17). Aangenomen wordt dat de kwaliteit van leven toeneemt wanneer patiënten sneller herstellen en korter in het ziekenhuis verblijven (18). Complicaties bij een behandeling kunnen effect hebben op de hersteltijd en de kwaliteit van leven. Het is daarom belangrijk dat behandelingen zo min mogelijk complicaties veroorzaken (19).

Het doel van deze studie is te onderzoeken wat de meest effectieve curatieve therapie is voor patiënten met een HCC. De volgende deelvragen dienen beantwoord te worden om het onderzoeksdoel te beantwoorden:

1. Welke soorten curatieve therapieën zijn er?
2. Wat is het percentage van de één, drie en vijf-jaar overleving bij de verschillende curatieve therapieën?
3. Hoeveel complicaties zijn er opgetreden en wat voor type complicaties zijn er per curatieve therapie?
4. Wat is de hersteltijd bij de verschillende curatieve therapieën?
5. Wat is de kwaliteit van leven van de patiënt na de verschillende curatieve therapieën?

2. Methode

2.1 Onderzoeksdesign

Het doel van deze studie wordt door middel van een literatuuronderzoek beantwoord.

2.2 Dataverzameling

Om de deelvragen en het doel te beantwoorden is gezocht naar artikelen in de databank Pubmed. Dit is een open databank welke ontworpen en onderhouden wordt door Nationale Centrum voor Biotechnologie Informatie (NCBI). Pubmed beschikt over citaties voor biomedische literatuur, uit MEDLINE, life science journals en online books (20).

In de databank is systematisch met verschillende zoektermen een zoekstring geformuleerd om op deze manier naar geschikte artikelen te zoeken waarmee de deelvragen beantwoord kunnen worden. De zoekstring is gebaseerd op woorden uit de vraagstelling. Voor het maken van een zoekstring zijn de zoektermen opgedeeld in vier groepen. Op deze manier zijn de zoektermen overzichtelijker weergegeven en is het gemakkelijker om een zoekstring te formuleren. Groep 1 bevat zoektermen over de populatie kenmerken. In groep 2 zijn zoektermen opgenomen die duidelijk maken dat het om curatie van de patiënten gaat. De zoektermen in groep 3 geven aan dat het om een behandeling gaat. Groep 4 bevat zoektermen waarin de uitkomstwaarden zijn beschreven. In tabel 1 zijn de groepen weergegeven, met de daarbij behorende zoektermen. In de zoekstring zijn een aantal zoektermen voor effectiviteit toegevoegd. Voor de zoekterm hepatocellular carcinoma is een meSH term gebruikt.

Doormiddel van booleaanse operatoren (AND en OR) is de zoekstring geoptimaliseerd. De asterisk (*) is gebruikt om woorden in te korten waarbij verschillende wordeindes mogelijk zijn. De zoektermen zijn afgebakend met haakjes, zodat duidelijk te zien is welke termen bij elkaar horen. Verder zijn dubbele aanhalingstekens (") gebruikt om deze woorden altijd naast elkaar in een tekst te vinden (20).

Tabel 1: Weergave groepering van de zoektermen.

Groepen	Zoektermen
Groep 1: populatie kenmerken	HCC, hepatocellular carcinoma, liver cancer, hepatoma, malignant hepatoma, hepatocarcinoma.
Groep 2: curatie	Curat*, curative, curing, cure, sanative.
Groep 3: behandeling	Treatment, therapy, management.
Groep 4: uitkomstwaarden	Survival, survival rate*, surviv*, "Postoperative complications", patient complications, "operative complications", "treatment complications", complications, "treatment problem", "therapy problem", "therapy complications", "complication rate", "recovery rate", recov*, "recovery time", healing", quality of life", efficacy, effectiveness, effect, efficiency, efficacy.

Zoekstring	<i>((hepatocellular carcinoma[MeSH Terms] AND ((HCC OR hepatocellular carcinoma OR liver cancer OR hepatoma OR malignant hepatoma OR hepatocarcinoma) AND (Curat* OR curative OR curing OR cure OR sanative) AND (treatment* OR therapy OR management)) AND ((Survival OR survival rate* OR surviv*) OR ("Postoperative complications" OR patient complications OR "operative complications" OR "treatment complications" OR complications OR "treatment problem" OR "therapy problem" OR "therapy complications" OR "complication rate") OR ("recovery rate" OR recov* OR "recovery time" OR healing) OR ("quality of life") OR (efficacy OR effectiveness OR effect OR efficiency OR efficacy)))</i>
------------	--

2.3 Dataselectie

Uit de zoekstring die in de dataverzameling is weergegeven zijn in totaal 775 hits gekomen. Om de deelvragen te beantwoorden zijn bepaalde artikelen geïncludeerd of geëxcludeerd. Eerst zijn de gevonden artikelen ontdebeld. Vervolgens wordt bekeken of de titels van toepassing zijn op de deelvragen. Alle titels die niet van toepassing zijn worden geëxcludeerd. Daarna is van de overgebleven artikelen de samenvatting gelezen. Wanneer deze niet voldoen aan de inclusiecriteria worden de artikelen niet meegenomen in het onderzoek. Vervolgens is van de overgebleven artikelen de gehele tekst gelezen. Hierbij zijn de artikelen die voldoen aan de criteria gebruikt voor het onderzoek. De dataselectie is gedaan middels een flowchart. Hierin is bij iedere stap het aantal overgebleven artikelen aangegeven. Verder zijn artikelen geïncludeerd aan de hand van referenties.

2.4 Inclusiecriteria

De geïncludeerde artikelen voldoen aan de volgende opgestelde inclusiecriteria:

- Artikelen zijn geschreven in de Nederlandse of Engelse taal;
- De artikelen bevatten patiënten met een HCC en zijn gecategoriseerd in Childklasse A of B;
- De artikelen moeten curatieve therapieën omschrijven;
- Alleen publicaties vanaf 2011 tot heden zijn geïncludeerd;
- De artikelen moeten één of meer van de uitkomstwaarden (overlevingskans, hersteltijd, complicaties en kwaliteit van leven) bevatten.

Er is gekozen voor artikelen in de Nederlandse of Engelse taal, omdat andere talen zijn uitgesloten vanwege onvoldoende taalbeheersing. Daarnaast is gekozen voor niet meer dan vijf jaar oude gepubliceerde artikelen, om zo de meest recente behandeltechnieken te vinden. Als laatste zijn de uitkomstwaarden nodig om de effectiviteit van de behandeling te bepalen.

2.5 Data analyse

Voor het analyseren van de artikelen is een data-extractietabel gebruikt. Uit de geïnccludeerde artikelen zijn gegevens verzameld welke verwerkt zijn in deze tabel. In de data-extractietabel zijn de auteur, methodologische kwaliteit, jaar en populatie kenmerken van het artikel weergegeven. Verder is weergegeven om welke therapie het gaat. In de tabel zijn de uitkomstwaarden overlevingskans, hersteltijd, complicaties en kwaliteit van leven beschreven. Door middel van de tabel is gekeken welke therapie het beste resultaat levert bij de boven genoemde uitkomstwaarden. Wanneer een therapie meerdere malen het beste resultaat levert, wordt deze als meest effectief geacht. Dit betekent dat op minimaal twee uitkomstwaarden het hoogste resultaat behaald moet worden. Op deze manier is bepaald welke therapie het meest effectief is.

2.6 Methodologische kwaliteitsbeoordeling

De kwaliteit van de geïnccludeerde onderzoeken zijn beoordeeld met behulp van een Cochrane checklist. Deze checklists zijn gemaakt om de methodologische kwaliteit van de artikelen te beoordelen. De Cochrane checklists die gebruikt zijn in dit onderzoek zijn de lijsten van een cohortonderzoek en de gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT). Op de site van Cochrane is geen checklist beschikbaar voor het onderzoeksdesign case-control studie (CCT). Om een CCT te kunnen beoordelen is de checklist van een (RCT) gebruikt. Hierbij worden de eerste twee vragen weg gelaten, omdat deze altijd met nee worden beantwoord bij een CCT (21). Daarnaast is voor één van de onderzoeken gebruik gemaakt van een algemene checklist voor kwantitatief onderzoek, omdat deze niet in de Cochrane beschikbaar was. In bijlage 2, 3, 4 en 5 is een blanco cohort, RCT, CCT en algemene kwantitatieve checklist toegevoegd.

De vragen in de checklists zijn beantwoord met ja, nee of een vraagteken (te weinig informatie in het artikel om de vraag te beantwoorden). Als het antwoord op een vraag ja is, wordt daar één punt voor gegeven. Bij de antwoorden nee en vraagteken worden geen punten gescoord. Nadat ieder artikel is beoordeeld krijgt deze een totaal score. De kwaliteit van een artikel wordt bepaald aan de hand van een score classificatie tabel. De kwaliteitsgradatie van de artikelen is mede bepalend voor de mate waarin deze worden meegewogen in de conclusie. De checklists hebben per lijst een verschil in het totaal te behalen punten. Om de kwaliteit van een artikel te bepalen is een tabel gemaakt die voor iedere checklist bruikbaar is. In tabel 2 wordt de score classificatie weergegeven (22).

Tabel 2: Schematische weergaven van de score classificatie voor het beoordelen van een artikel.

Score	Kwaliteit
Score tussen 76%-100% van het totaal aantal te behalen punten	Zeer goed
Score tussen 51%-75% van het totaal aantal te behalen punten	Goed
Score tussen 26%-50% van het totaal aantal te behalen punten	Matig
Score tussen 0%-25% van het totaal aantal te behalen punten	Slecht

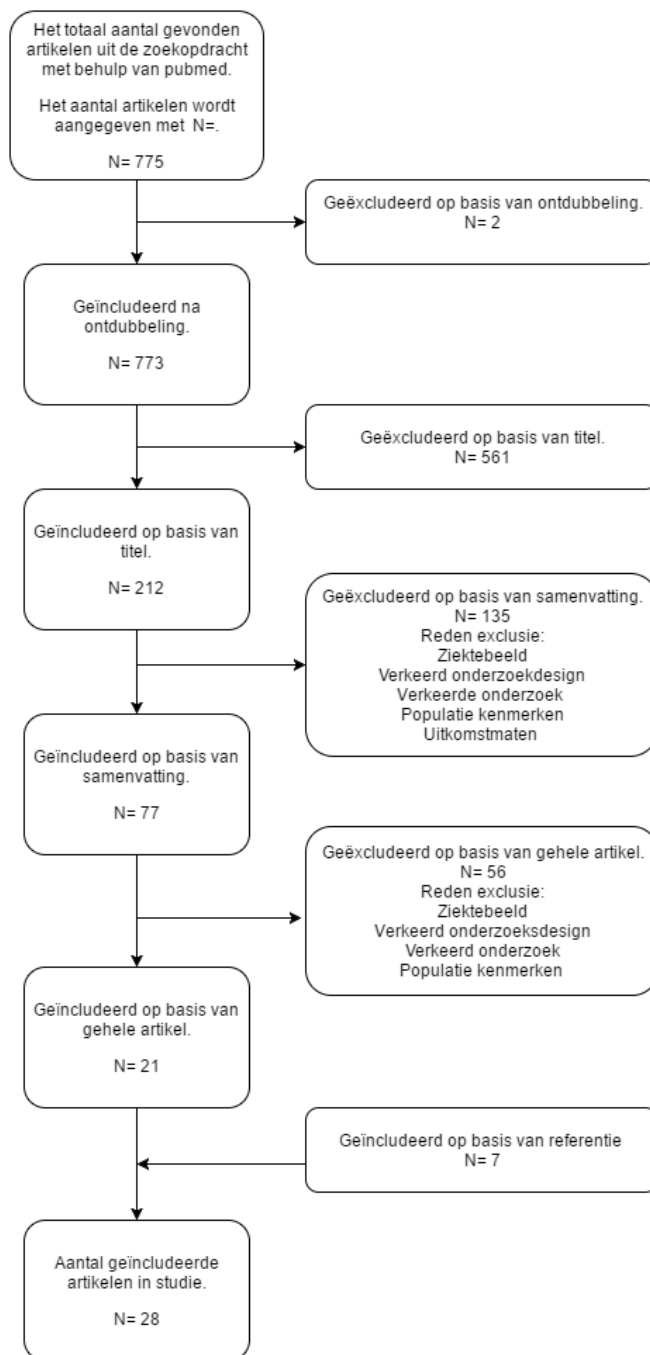
2.7 Ethisch aspect

In deze studie gaat het om een literatuurstudie en deze valt niet onder de “wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen” (WMO) (23).

3. Resultaten

3.1 Dataselectie

Op basis van de zoekopdracht zijn 775 hits gevonden met behulp van Pubmed. Na de dataselectie zijn 21 artikelen geïnccludeerd. Zeven artikelen zijn toegevoegd door middel van referenties uit eerder geïnccludeerde artikelen. Alle geïnccludeerde artikelen voldoen aan de vooraf opgestelde inclusiecriteria. In totaal zijn 28 artikelen geïnccludeerd in deze studie. In figuur 1 is de volledige dataselectie beschreven middels een flowchart.



Figuur 1: Flowchart van de dataselectie

3.2 Datasynthese

In deze studie zijn 28 artikelen geïnccludeerd die therapieën beschrijven. Deze artikelen en de daarbij behorende therapieën zijn schematisch weergegeven in tabel 3. In 17 artikelen is RFA beschreven en in 18 artikelen is leverresectie beschreven. Twee artikelen beschrijven radiotherapie en één artikel cryo ablatie. Van de 17 artikelen beschrijven vier artikelen een RFA therapie gecombineerd met een andere therapie. Twee van de 18 artikelen beschrijven leverresectie in combinatie met een andere therapie. De overlevingskans is in 28 artikelen beschreven, 15 artikelen beschrijven de hersteltijd in dagen en 23 artikelen beschrijven het aantal complicaties na de behandeling. De kwaliteit van leven is in één artikel beschreven.

3.2.1 Therapieën

RFA kan op meerdere manieren worden toegepast tijdens de behandeling. De verschillende manieren van toepassen zijn: open, laparoscopisch, thoracoscopisch, percutane (ultrasound), CT en MRI geleide RFA. 11 artikelen beschrijven de behandeling van RFA met behulp van echografie (14–16,24–31). Laparoscopisch geleide RFA is beschreven in vier artikelen (15,16,32,33). Van alle 17 gevonden artikelen over RFA zijn deze twee methodes het vaakst beschreven. In totaal is in zeven artikelen RFA als meest effectief genoemd. Hierbij is in vijf artikelen RFA vergeleken met leverresectie waarbij RFA als meest effectieve therapie wordt beschouwd. Twee artikelen beschrijven uitsluitend RFA en deze therapie wordt in beide artikelen als effectief beschreven (15,16,24,26,30,32,34). Transkatheter arterieel chemoembolisatie (TACE), percutane ethanol injectie (PEI), sorafenib en chemoembolisatie zijn therapieën die in combinatie met RFA worden gebruikt voor de behandeling van HCC. Vier artikelen beschrijven deze therapieën en vergelijken deze met uitsluitend RFA. Deze artikelen beschrijven dat de combinatie therapie de meest effectieve therapie is in vergelijking met uitsluitend RFA (14,29,35,36).

Leverresectie kan op meerdere manier worden toegepast. De meest voorkomende vormen zijn laparoscopisch en open leverresectie. Van de 18 artikelen beschrijven zeven artikelen conventionele open leverresectie (18,26,27,32,37–39) en vijf laparoscopische leverresectie (16,18,32,33,40). Van de 6 artikelen waarbij leverresectie met RFA is vergeleken, is in één artikel leverresectie als meest effectief beschouwd (27). In twee artikelen is leverresectie gecombineerd met RFA of TACE voor de behandeling van patiënten met een HCC. De combinatie therapie leverresectie in combinatie met RFA is in dit artikel als meest effectief beschouwd, in vergelijking met uitsluitend leverresectie. TACE in combinatie met leverresectie is in vergelijking met uitsluitend leverresectie als meest effectief beschouwd (38,39).

3.2.2 Overlevingskans

Bij leverresectie therapie zijn van de 18 artikelen, 17 artikelen gevonden die één, drie en vijf jaar overlevingskans beschrijven. Van deze 17 artikelen samen is de spreiding van de overlevingskans voor leverresectie bij één, drie en vijf jaar, respectievelijk 33-100%, 28-98% en 35-81% (16,18,25–27,32,33,35,37–47). Bij RFA zijn van de 17 artikelen, 12 artikelen gevonden die de overlevingskans beschrijven. Van de 12 artikelen die de overlevingskans beschrijven van RFA is de spreiding van de één, drie en vijf jaar overlevingskans respectievelijk 81%-100% 31-95% en 31-95% (14–16,24,26,27,29–33,37). Uit de zes artikelen waarin RFA is vergeleken met leverresectie is door twee artikelen beschreven dat op de langere termijn leverresectie een betere overlevingskans heeft dan RFA (27,34). Bij vier van de zes artikelen die leverresectie en RFA vergelijken is de één, drie en vijf jaar overlevingskans van RFA en leverresectie gelijk aan elkaar beschouwd (15,16,26,32). De combinatie therapie RFA met chemoembolisatie hebben een één, drie en vijf jaar overlevingskans van 98%, 82% en 74%, één artikel heeft dit beschreven (36). RFA gecombineerd met TACE heeft een één, drie en vijf jaar overlevingskans van 95%, 74% en 67% (35). Deze artikelen beschrijven dat de therapieën RFA met chemoembolisatie en RFA met TACE een hoge één, drie en vijf jaar overlevingskans hebben in vergelijking met RFA en leverresectie.

3.2.3 Hersteltijd

14 Artikelen beschrijven over de hersteltijd van leverresectie en zes artikelen de hersteltijd van RFA. De spreiding van de hersteltijd voor leverresectie wordt beschreven tussen de zeven en 20 dagen (15,16,18,26,32,35,38–41,45–48). De hersteltijd van RFA wordt tussen de één en 15 dagen beschreven (15,16,26,32,33,47). In vijf artikelen wordt de vergelijking gemaakt tussen RFA en leverresectie met de daarbij behorende hersteltijd in dagen. Deze artikelen beschrijven dat RFA een kortere hersteltijd heeft dan leverresectie (15,16,26,32,47). Leverresectie met RFA en leverresectie met TACE hebben een hersteltijd van 16 en 18 dagen (38,39). De hersteltijd van RFA in combinatie met TACE is 12 dagen (35).

3.2.4 Complicaties

In 15 artikelen zijn complicaties beschreven die ontdekt zijn bij verschillende manieren van leverresectie. In deze artikelen zijn in totaal 307 complicaties beschreven op een populatie van 1980 patiënten. De meest voorkomende complicaties in deze groep zijn gallekkages en wond/abdominale infecties (15,18,26,27,35,38–42,45,46,48). 12 Artikelen hebben geschreven over de voorgekomen complicaties bij RFA. Hierin zijn op een totale populatie van 1003 patiënten 71 complicaties beschreven. Temperatuurverhoging is de meest voorkomende complicaties bij RFA (14–16,24–27,29–33). Verhoudingsgewijs is bij RFA het percentage complicaties op de gehele populatie 7% en bij leverresectie is dit 16%. Van de 6 artikelen die leverresectie en RFA vergelijken met elkaar is door 4 artikelen beschreven dat bij RFA minder complicaties voorkomen dan bij leverresectie (26,27,32,34). Eén artikel beschrijft de behandeling leverresectie in combinatie met RFA, bij deze populatie groep is 30,5% complicaties gevonden. De meest voorkomende complicaties bij deze therapie zijn gallekkages, abcessen en wond/abdominale infecties (38). De combinatie therapie RFA met TACE had 2% complicaties op een populatie van 137 patiënten (35). Van alle therapieën samen zijn gallekkages, abcessen en wond/abdominale infecties de meest voorkomende complicaties die zijn opgetreden.

3.2.5 Kwaliteit van leven

In totaal is één artikel gevonden die de kwaliteit van leven van RFA, leverresectie en TACE beschrijft. Leverresectie heeft in vergelijking met RFA en TACE een betere kwaliteit van leven op de langere termijn (24 maanden). RFA heeft op kortere termijn een betere kwaliteit van leven ten opzichte van leverresectie en TACE. TACE heeft op korte en lange termijn een slechtere kwaliteit van leven ten opzichte van leverresectie en RFA. Dit artikel beschrijft dat leverresectie als meest effectieve therapie gezien wordt, omdat op de langere termijn leverresectie een betere kwaliteit van leven heeft dan RFA en TACE (47).

3.3 Methodologische kwaliteit

In deze studie zijn 11 case-control studies (CCT), één gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT), 15 cohort studies en één kwantitatief enquête onderzoek geïnccludeerd. Acht cohort studies en één kwantitatief enquête onderzoek zijn als zeer goed beoordeeld (16,25,27,28,31,39,40,42,45,48). Vier CCT's, zeven cohort studies en één RCT studie zijn als goed beoordeeld (15,19,30,32,33,35,36,37,41,44,49,50). Zes CCT's en één cohort studie zijn als matig beoordeeld (17,26,34,38,43,46). In bijlage 6 is de volledige beoordeling van de RCT studie weergegeven, in bijlage 7 is de volledige beoordeling per artikel van de CCT studies weergegeven, in bijlage 8 is de volledige beoordeling per artikel van de cohort studies weergegeven en in bijlage 9 is de volledige beoordeling van het kwantitatief enquête onderzoek weergegeven.

Tabel 3: data-extractietabel

Auteur en publicatie jaar	Methodologische kwaliteit	Onderzoeksdesign	Behandeling/interventie	Populatie kenmerken aantal pat.en tumorgr. [gem. (SD)]	Overlevingskans (%)	Hersteltijd gem. (SD)	Complicaties	Kwaliteit van leven
Ji B. et al (2012)	Zeer goed	Case-control studie Vergelijking van twee chirurgische technieken voor leverresectie om te bepalen welke het meest effectief is.	Glissonean pedicle transection Pringle manouver	25 HCC-patiënten 8,0 cm (2,1) 25 HCC-patiënten 7,8 cm (2,2)	1 jaar 42,3% 3 jaar 32,5% 1 jaar 28,0% 3 jaar 28,6%	12,0 (1,5) dagen 14,0 (2,1) dagen	4 complicaties 2 wond infecties 7 complicaties 4 wond/ abdom. Infecties	- -
Long T. C. D. et al (2013)	Zeer goed	Cohort studie Effectiviteitsbepaling van een behandeling	Laparoscopische leverresectie	173 HCC-patiënten 3,7 cm	1 jaar 94,2% 2 jaar 87,0% 3 jaar 72,9% 4 jaar 72,9% 5 jaar 72,9%	6,5 (2) dagen	4 complicaties 2 gallekkages	-
Zhou Z. et al (2014)	Zeer goed	Cohort studie single center Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectiviteit is.	Leverresectie RFA Percutane en laparoscopisch	21 HCC-patiënten 1,7 cm (0.3) 31 HCC-patiënten 1,7 cm (0.4)	1 jaar 95,2% 3 jaar 85,7% 5 jaar 81,0% 1 jaar 93,5% 3 jaar 90,3% 5 jaar 80,6%	7,1 (2,3) dagen 5,2 (1,2) dagen	7 complicaties 1 gallekkage 6 complicaties -	- -
Toro A. et al (2011)	Zeer goed	Kwantitatieve studie Vergelijking van de kwaliteit van leven tussen leverresectie, RFA en TACE.	Leverresectie RFA TACE	14 HCC-patiënten 9 HCC-patiënten 15 HCC-patiënten	3 jaar 70,5% 5 jaar 54,6%	9,0 dagen 1,0 dag 5,0 dagen	- - -	Korte termijn: slecht Lange termijn: goed Korte termijn: slecht Lange termijn: slecht Korte termijn: slecht Lange termijn: slecht
Nishikawa (2011)	Zeer goed	Cohort studie (retrospectief) Effectiviteitsbepaling van een behandeling	Percutane radiofrequente thermaal therapie (PRFA) Chirurgische resectie 54 segmentectomie 12 bisegmentectomie 3 hemihepatectomie	162 HCC-patiënten 2,0 cm (0.62) 69 HCC-patiënten 2,7 cm (0.49)	1 jaar 95,4% 3 jaar 79,6% 5 jaar 63,1% 1 jaar 100,0% 3 jaar 81,4% 5 jaar 74,6%	14,7 (5,7) dagen 18,1 (10,4) dagen	3 complicaties - 9 complicaties 2 gallekkages	- -
Marubashi S. et al (2015)	Zeer goed	Cohort studie (retrospectief) Vergelijking van twee leverresectie methoden om te bepalen welke het meest effectief is.	Anatomische leverresectie Niet anatomische leverresectie	329 HCC-patiënten 3,5 cm (2,3) 329 HCC-patiënten 3,5 cm (2,2)	2 jaar 83,3% 4 jaar 61,4% 6 jaar 41,0% 8 jaar 24,0% 10 jaar 13,4% 2 jaar 76,6% 4 jaar 56,8% 6 jaar 34,7% 8 jaar 20,0% 10 jaar 11,2%	- -	- -	- -

Desiderio J. et al (2013)	Zeer goed	Cohort studie (retrospectief) Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	RFA Leverresectie	44 HCC-patiënten Minder dan 3 nodules diameter grootte van tumor was <3 cm 52 HCC-patiënten Minder dan 3 nodules diameter grootte van tumor was <3 cm	1 jaar 95,5% 3 jaar 68,2% 5 jaar 36,4% 1 jaar 100,0% 3 jaar 98,0% 5 jaar 46,2%	- -	12 complicaties - 14 complicaties -	- -
Kikuchi L. et al (2014)	Zeer goed	Case-control studie (retrospectief) Effectiviteitsbepaling van een behandeling	RFA 2 patiënten zijn niet meegenomen in de follow-up	34 HCC-patiënten 2,6 cm (mediaan) spreiding 1-5 cm	1 jaar 82,0% 2 jaar 71,0%	-	2 complicaties -	-
Guo R. et al (2015)	Zeer goed	Cohort studie (retrospectief) Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	Leverresectie met radiofrequentie assistentie Leverresectie	272 HCC-patiënten Maximaal 6,1 cm (3,2) 325 HCC-patiënten Maximaal 6,2 cm (3,6)	1 jaar 73,8% 2 jaar 58,5% 3 jaar 55,7% 1 jaar 80,8% 2 jaar 65,8% 3 jaar 56,2%	16,4 (8,3) dagen 16,3 (7,3) dagen	83 complicaties 22 gallekkages 18 wond/abdom. Infecties 20 abcessen 88 complicaties 21 gallekkages 18 wond/abdom. Infecties 16 abcessen	- -
Cabibbo G. et al (2013)	Zeer goed	Cohort studie (Prospectief) Effectiviteitsbepaling van een behandeling	RFA	151 HCC-patiënten Tumorgrootte 128 3 cm 23 >3 cm	1 jaar 94,0% 2 jaar 80,0% 3 jaar 64,0% 4 jaar 49,0% 5 jaar 41,0%	-	5 complicaties 1 abces	-
Lai E. C. H. et al (2013)	Goed	Case-control studie Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	RFA Leverresectie 34 open benadering 10 totaal laparoscopisch benadering 6 hand assistentie laparoscopisch benadering 30 robot assistentie laparoscopisch benadering	31 HCC-patiënten 1,8 cm (0,6) 80 HCC-patiënten 2,9 cm (1,1)	1 jaar 100,0% 3 jaar 92,0% 5 jaar 84,0% 1 jaar 92,0% 3 jaar 75,0% 5 jaar 71,0%	3,8 (1,7) dagen 6,8 (4,0) dagen	1 complicatie - 20 complicaties -	- -
Li S. et al (2015)	Goed	Case-control studie (retrospectief) Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	RFA met TACE (combinatie groep) Leverresectie (operatie groep)	137 HCC-patiënten Tumorgrootte 61 < 3 cm 47 > 3 cm - < 5 cm 28 > 5 cm - < 7 cm 7 > 7 cm - < 10 cm 148 HCC-patiënten Tumorgrootte 68 < 3 cm 50 > 3 cm - < 5 cm 21 > 5 cm - < 7 cm 8 > 7 cm - < 10 cm	1 jaar 95,0% 3 jaar 74,0% 5 jaar 67,0% 1 jaar 88,0% 3 jaar 66,0% 5 jaar 47,0%	11,5 (6,9) dagen 18,7 (4,9) dagen	2 complicaties - 3 complicaties -	- -

Hu B. et al (2011)	Goed	Cohort studie Vergelijking van twee leverresectie methoden om te bepalen welke het meest effectief is.	Laparoscopisch leverresectie (LH)	30 HCC-patiënten 6,7 cm (3,1)	5 jaar: 50,0%	13,0 (2,1) dagen	4 complicaties 3 gallekkages	-
			Open leverresectie (OH)	30 HCC-patiënten 8,7 cm (2,3)	5 jaar: 53,3%	20,0 (3,2) dagen	3 complicaties 1 wond infectie	-
Feng et al (2014)	Goed	Cohort studie multicenter (retrospectief) Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	RFA met sorafenib	64 HCC-patiënten 4,8 cm (3,3)	1 jaar 85,6% 2 jaar 64,0% 3 jaar 58,7% 4 jaar 50,3%	-	6 complicaties -	-
			RFA 4 patiënten zijn niet meegenomen in de follow-up	64 HCC-patiënten 4,0 cm (2,4)	1 jaar 80,7% 2 jaar 47,2% 3 jaar 30,9% 4 jaar 30,9%	-	3 complicaties -	-
Le M. et al(2012)	Goed	Cohort studie Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	RFA 12 (1%) overleed 30 dagen na behandeling	1.209 HCC-patiënten Tumorgrootte 1.021 (84,4%) = <5 cm 188 (15,6%) = >5 cm 4.594 HCC-patiënten	5 jaar 31,0%	-	-	-
			Resectie 179 (3,8%) overleed 30 dagen na behandeling	 Tumorgrootte 2.813 (61,2%) = <5 cm 1.781 (38,8%) = >5 cm	5 jaar 49,0%	-	-	-
Hirokawa F. et al (2015)	Goed	Cohort studie Vergelijking van twee leverresectie methoden om te bepalen welke het meest effectief is.	Anatomische leverresectie	88 HCC-patiënten 3,0 cm (gemiddelde diameter) spreiding 0,5-5,0 cm	1 jaar 98,0% 3 jaar 85,0% 5 jaar 78,0%	20,0 dagen	32 complicaties 5 gallekkages 12 wond infecties 7 abcessen	-
			Niet anatomische leverresectie	242 HCC-patiënten 2,5 cm (gemiddelde diameter) spreiding 1,0-5,0 cm	1 jaar 99,0% 3 jaar 91,0% 5 jaar 77,0%	16,0 dagen	40 complicaties 6 gallekkages 15 wond infecties 6 abcessen	-
Wang C. et al (2015)	Goed	RCT (prospectief) multicenter Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	Percutane cryo ablatie	180 HCC-patiënten Tumorgrootte 34 (18,9%) <2 cm 146 (81,1%) >2 en <4 cm	1 jaar 97,0% 3 jaar 67,0% 5 jaar 40,0%	-	7 complicaties -	-
			RFA	180 HCC-patiënten Tumorgrootte 42 (23,3%) tumor <2 cm 138 (76,7%) tumor >2 en <4 cm	1 jaar 97,0% 3 jaar 66,0% 5 jaar 38,0%	-	6 complicaties 1 abces	-
Takaki H. et al (2011)	Goed	Case-control studie (retrospectief) Effectiviteitsbepaling van een behandeling	RFA met chemoembolisatie	55 HCC-patiënten Tumorgrootte 25 (45,5%) <3 cm 30 (54,5%) >3 cm	1 jaar 98,0% 3 jaar 82,0% 5 jaar 74,0%	-	6 complicaties -	-

Sanuki N. et al (2014)	Goed	Cohort studie Vergelijking van twee radiotherapie methoden om te bepalen welke het meest effectief is.	Stereotactische radiotherapie 35 Gray Stereotactische radiotherapie 40 Gray	48 HCC-patiënten 137 HCC-patiënten	1 jaar 91,5% 2 jaar 82,1% 3 jaar 66,0% 1 jaar 95,7% 2 jaar 82,5% 3 jaar 72,1%	- -	- -	- -
Yu W. et al (2014)	Goed	Case-control studie (prospectief) Vergelijking van twee leverresectie methoden om te bepalen welke het meest effectief is.	Leverresectie met blootstelling van het tumor oppervlak (geen tumor marge) voor centraal gelegen HCC (blootstelling groep) 1 overledene na 30 dagen Normale resectie met een echte tumor marge (controle groep)	118 HCC-patiënten 4,5 cm (3-7) 169 HCC-patiënten 4 cm (3-6)	1 jaar 92,3 % 3 jaar 70,3% 5 jaar 44,9% 1 jaar 97,8% 3 jaar 81,4% 5 jaar 53,1%	9,0 (7-12) dagen 9,0 (7-10) dagen	13 complicaties 5 gallekkages 8 complicaties -	- -
Yoon A. M. et al (2013)	Goed	Cohort studie (retrospectief) Effectiviteitsbepaling van een behandeling	Stereotactische radiotherapie	93 HCC-patiënten Tumorgrootte 54 (52,4%) 1-2 cm 18 (17,5%) 2,1-3 cm 22 (21,4%) 3,1-4 cm 6 (5,8%) 4,1-5,1 cm 3 (2,9%) 5,1-6 cm	1 jaar 86,0% 3 jaar 53,8%	-	-	-
Kai L. et al (2015)	Matig	Case-control studie (retrospectief) Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	RFA RFA met PEI	35 HCC-patiënten 2,3 cm (1,1) 31 HCC-patiënten 2,6 cm (0,8)	1 jaar: 82,0%, 2 jaar: 69,3% 3 jaar 30,7% 1 jaar: 97,1%, 2 jaar: 73,9% 3 jaar: 37,5%	- -	3 complicaties 1 abces 2 complicaties -	- -
Sakoda M. et al (2012)	Matig	Case-control studie (retrospectief) Vergelijking van twee RFA methoden om te bepalen welke het meest effectief is.	Open RFA RFA 15 laparoscopisch 8 thoracoscopisch	32 HCC-patiënten 2,3 cm (0,1) 23 HCC-patiënten 2,0 cm (0,1)	3 jaar 95,0% 5 jaar 95,0% 3 jaar 77,0% 5 jaar 77,0%	15.3 (1,1) dagen 12.1 (0,9) dagen	4 complicaties 2 wond/abdom. Infecties 3 complicaties -	- -
Lei J. (2013)	Matig	Case-control studie Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	Transplantatie Leverresectie	31 HCC-patiënten 4,5 cm (1,7) 35 HCC-patiënten 4,1 cm (1,9)	1 jaar 87,1% 3 jaar 80,6% 5 jaar 77,4% 1 jaar 91,4% 3 jaar 77,1% 5 jaar 68,6%	- -	15 complicaties 2 gallekkages 2 wond infecties 1 abces 8 complicaties 1 gallekkage 1 wond infectie 1 abces	- -
Lei J. (2014)	Matig	Case-control studie (retrospectief) Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	RFA 59 percutane 97 laparoscopisch Leverresectie	156 HCC-patiënten 3,7 cm (0,5) 133 HCC-patiënten 3,9 cm (0,6)	1 jaar 90,4% 3 jaar 76,3% 5 jaar 66,0% 1 jaar 88,7% 3 jaar 78,2% 5 jaar 66,2%	6,8 (4,5) dagen 11,6 (6,8) dagen	13 complicaties - 16 complicaties -	- -

Tomimaru Y. et al (2012)	Matig	Case-control studie (retrospectief) Vergelijking van twee leverresectie methoden om te bepalen welke het meest effectief is.	Anatomische leverresectie	30 HCC-patiënten Maximaal 2,2 cm (0,6)	1 jaar 100,0% 3 jaar 81,3% 5 jaar 68,8% 10 jaar 59,5%	20,0 (13) dagen	10 complicaties 3 gallekkages of abcessen	-
			Niet anatomische leverresectie	62 HCC-patiënten Maximaal 2,1 cm (0,6)	1 jaar 96,5% 3 jaar 86,2% 5 jaar 69,6% 10 jaar 66,1%	19,0 (10) dagen	10 complicaties 6 gallekkages of abcessen	-
Lin Z-Y. et al (2014)	Matig	Case-control studie (retrospectief) Vergelijking van twee RFA methoden om te bepalen welke het meest effectief is.	RFA geleide MRI	60 HCC-patiënten 1,48 cm (0,1)	4 maanden 100% na 7 maanden was bij 5,68% de ziekte terug gekomen	-	Van MRI+ultrasound hadden 10 patiënten complicaties.	-
			RFA geleide Ultrasound	50 HCC-patiënten 1,7 cm (0,2)	4 maanden 100% na 7 maanden was bij 26,92% de ziekte terug gekomen	-	-	-
Nishikawa H. et al (2013)	Matig	Case-control studie (retrospectief) Vergelijking van twee therapieën om te bepalen welke het meest effectief is.	Leverresectie met TACE (TACE groep)	110 HCC-patiënten Maximaal 5,0 cm (3,2)	1 jaar 87,4% 3 jaar 76,0% 5 jaar 62,5%	17,9 (15,8) dagen	17 complicaties 4 gallekkages 5 abcessen	-
			Leverresectie (controle groep)	125 HCC-patiënten Maximaal 4,5 cm (2,2)	1 jaar 94,9% 3 jaar 79,0% 5 jaar 57,8%	16,6 (10,4) dagen	17 complicaties 4 gallekkages 3 abcessen	-

HCC= hepatocellulair carcinoom; RFA= radiofrequentie ablatie; TACE= trans arterieel chemoembolisatie; RCT= gerandomiseerde gecontroleerde studie; gem= gemiddelde; SD= standaarddeviatie; PEI= percutane ethanol injectie, abdom= abdominale; cm= centimeter, MRI= magnetic resonance imaging, pat= patiënten, tumorgro= tumorgrootte.

4. Discussie

In deze studie is onderzoek gedaan naar welke curatieve therapieën er voor patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) beschikbaar zijn en welke het meest effectief is. Om de effectiviteit te bepalen zijn de overlevingskansen, hersteltijd, complicaties en kwaliteit van leven per curatieve therapie onderzocht en vergeleken. In totaal zijn 28 artikelen geïnccludeerd waarin verschillende curatieve therapieën voor HCC-patiënten zijn omschreven en waarin één of meer van de onderzochte uitkomstwaarden voorkomen. In totaal zijn 10 verschillende curatieve therapieën voor HCC gevonden in deze studie. Voor 8 van de 10 curatieve therapieën is een te laag aantal onderzoeksresultaten gevonden om een vergelijking te kunnen maken. Ondanks dat de resultaten van de overige artikelen niet representatief zijn, worden de meest opvallende bevindingen wel meegenomen in de discussie. Het grootste aantal onderzoeksresultaten is gevonden over de curatieve therapieën RFA en leverresectie, daarom is de keuze gemaakt om deze twee met elkaar te vergelijken. Kijkend naar RFA en leverresectie is de overlevingskans nagenoeg gelijk. RFA heeft een kortere hersteltijd dan leverresectie. Het aantal complicaties bij leverresectie was hoger dan bij RFA. Op de langere termijn was de kwaliteit van leven voor leverresectie beter dan voor RFA. In bijlage 10 is een tabel toegevoegd, waarin de vergelijking van RFA en leverresectie schematische is weergegeven. Aan de hand van de gevonden artikelen, was mijn verwachting dat RFA een effectievere curatieve therapie is dan leverresectie.

In de onderzoeksresultaten is te zien dat de meeste resultaten zijn gevonden over de behandelingen RFA en leverresectie. Echter zijn leverresectie en RFA ook vergeleken met combinatie therapieën. Deze combinatie therapieën beschrijven allen dat deze effectiever zijn dan uitsluitend RFA of leverresectie. Door het gering aantal onderzoeksresultaten kan hierover geen betrouwbare conclusie worden getrokken. Het is daarom aan te raden om verder onderzoek te doen naar de combinatie therapieën van leverresectie of RFA. Op deze manier kan gekeken worden of de combinatie therapieën daadwerkelijk effectiever zijn dan leverresectie of RFA.

Uit de onderzoeksresultaten is gebleken dat de drie en vijf jaar overlevingskansen van leverresectie en RFA nagenoeg gelijk aan elkaar zijn. Kijkend naar de overlevingskans is opvallend dat de spreiding van patiënten met een één jaar overlevingskans bij leverresectie groter is dan bij RFA. Dit kan verklaart worden doordat één artikel twee soorten leverresectie vergelijkt, waarbij grote tumoren (gemiddeld 8cm) werden weggehaald. In dit artikel is voor beide leverresecties de één jaar overlevingskans een stuk lager dan bij de rest van de 18 artikelen. Door grote tumoren kunnen meer complicaties ontstaan en kan het zijn dat daardoor de overlevingskans lager is in dat artikel (48). Wanneer dit artikel buiten beschouwing wordt gelaten zijn de één, drie en vijf jaar overlevingskansen nagenoeg gelijk aan elkaar. Opvallend is dat combinatie therapieën, waaronder RFA met TACE en RFA met chemoembolisatie na één, drie en vijf jaar een hogere overlevingskans hebben dan alleen RFA of leverresectie. Echter is van iedere combinatie therapie maar één artikel gevonden, dit is te weinig resultaat om een betrouwbare vergelijking te kunnen maken.

Een verklaring voor het lage aantal artikelen kan zijn dat de combinatie therapieën weinig worden gebruikt bij het curatief behandelen van HCC-patiënten. Om meer te weten te komen over de effectiviteit van de combinatie therapieën is verder onderzoek nodig.

Kijkend naar de complicaties tussen RFA en leverresectie is vastgesteld dat leverresectie een hoger aantal complicaties heeft dan RFA. Opvallend is dat leverresectie in vergelijking met RFA veel wond/abdominale infecties en gallekkages voorkomen. Het hoge aantal complicaties bij leverresectie kan verklaard worden doordat leverresectie een meer belastende ingreep is dan RFA. Een andere verklaring voor een hoger aantal complicaties bij leverresectie kan zijn dat door een langere operatietijd meer complicaties ontstaan (15,16,32). Dit betekent dat door de langere operatietijd en de hogere belasting van de behandeling leverresectie meer complicaties teweeg brengt en daarmee minder effectief is. Opvallend is dat RFA in combinatie met TACE het laagste aantal complicaties heeft. Echter is hier maar één artikel over gevonden en kan hiermee geen betrouwbare vergelijking worden gemaakt. Een verklaring voor het lage aantal artikelen waarbij combinatietherapie ter sprake wordt gebracht, kan zijn dat deze therapie weinig wordt gebruikt in de praktijk. Het is aan te raden om verder onderzoek te doen om meer te weten te komen over de effectiviteit van deze combinatie therapie.

Kijkend naar de hersteltijd is te zien dat RFA een lager aantal dagen hersteltijd heeft dan leverresectie. De hersteltijd is afhankelijk van het aantal complicaties die ontstaan tijdens de behandeling. Patiënten hebben langer de tijd nodig om te herstellen van een leverresectie behandeling. Dit is te verklaren aan de hand van het hogere aantal complicaties die optreden na een leverresectie behandeling. Bij leverresectie worden vaak grotere incisies gemaakt en wordt vaak een lever segment verwijderd. RFA daar in tegen maakt gebruik van naalden of kleine incisies en de tumor wordt weg gebrand met een kleine marge. Dit betekent dat de behandelmethode van belang is voor de hersteltijd. De behandelmethode van RFA is minder ingrijpend dan leverresectie en daarom voor de hersteltijd effectiever.

Kijkend naar de kwaliteit van leven van HCC-patiënten die een curatieve therapie hebben ondergaan blijkt de kwaliteit van leven op de langere termijn na leverresectie beter te zijn dan na RFA. Echter is de kwaliteit van leven kort na de behandeling voor RFA patiënten beter dan bij leverresectie. Dit kan te maken hebben met de kortere hersteltijd en het minder aantal complicaties na een RFA behandeling. Het is niet mogelijk om een betrouwbare conclusie te trekken aangezien in deze studie maar één artikel is gevonden over de kwaliteit van leven. Het is aan te raden om hier verder onderzoek naar te doen om tot een betrouwbare conclusie te komen.

Sterke punten aan dit onderzoek zijn de vorm van de zoekstring, systematische manier van uitvoeren en methodologische kwaliteitsbeoordeling van de artikelen. In dit onderzoek is gekozen voor een zoekstring waarbij de uitkomstwaarden met elkaar verbonden zijn via OR en niet met AND. Op deze manier werden ook artikelen gevonden die niet alle uitkomstwaarden in één artikel hadden. Het aantal hits is hierdoor een stuk hoger, met als uitkomst een hoger aantal gevonden artikelen. Dit onderzoek is op een systematische manier uitgevoerd. Hierdoor is het mogelijk om dit onderzoek nog een keer op dezelfde manier uit te voeren.

Alle artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit volgens betrouwbare checklists van cochrane en één kwantitatieve checklist van De school voor huisartsen in Canada, om de bewijslast van deze studie aan te geven.

Een beperking aan dit onderzoek is dat er maar één artikel is gevonden over de kwaliteit van leven. Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat de uitkomstwaarden, behalve kwaliteit van leven, die gebruikt zijn meer gericht zijn op interventie studies. Echter is het ook mogelijk dat er weinig onderzoeken zijn gedaan naar de kwaliteit van leven van patiënten met een HCC die een curatieve therapie hebben ondergaan. Een andere beperking is het verschil in onderzoeksresultaten voor de verschillende therapieën. Door het hoge aantal onderzoeksresultaten van RFA en leverresectie kunnen deze twee therapieën als enige met elkaar vergeleken worden. Hierdoor zijn de onderzoeksresultaten van de overige therapieën niet meegenomen in de conclusie.

4.1 Aanbevelingen

Aanbevolen wordt om meer onderzoek te verrichten naar de meerwaarde van RFA in vergelijking met leverresectie. Hierbij dient het te gaan om een controlestudie om te onderzoeken welke therapie, RFA of leverresectie, effectiever is, aan de hand van de uitkomstwaarden van deze studie. Het is hierbij aan te raden om populatie groepen te kiezen die nagenoeg gelijk zijn aan elkaar en in aanmerking komen voor curatieve therapie.

In deze studie is weinig informatie beschikbaar over de kwaliteit van leven na een curatieve behandeling. Het is daarom interessant om hier verder onderzoek naar te doen. Hierbij is het aan te raden om een grote populatie groep te kiezen en een follow up te hanteren langer dan twee jaar. Op deze manier zullen de resultaten betrouwbaarder zijn en kan worden gekeken of leverresectie op langere termijn nog steeds een betere kwaliteit van leven biedt dan RFA. Hiermee kan voor de praktijk worden bepaald wat op de langere termijn een effectievere therapie is.

4.2 Conclusie

Op basis van deze literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat RFA in vergelijking met leverresectie een effectievere curatieve therapie is voor HCC-patiënten. De overlevingskansen voor deze twee therapieën zijn gelijk aan elkaar. De complicaties en hersteltijd scoren beter bij RFA dan bij leverresectie. Leverresectie heeft op de langere termijn een betere kwaliteit van leven, echter is dit gebaseerd op één artikel en wordt dit niet meegenomen in deze conclusie.

5. Literatuurlijst

1. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [geciteerd 15 maart 2016]. Geraadpleegd van: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Tejeda-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, González-Aguirre A, Vilatobá-Chapa M, Armengol-Alonso A, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World J Hepatol*. 2015;7(3):362–76.
3. Witjes C. New Insights in Hepatocellular Carcinoma. *New Insights in Hepatocellular Carcinoma*. 2012. 9-183 p.
4. Schlachterman A, Craft WWJ, Hilgenfeldt E, Mitra A, Cabrera R. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. United States; juli 2015;21(28):8478–91.
5. Nederlandse Kankerregistratie [Internet]. [geciteerd 15 maart 2016].
6. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;142(6):1264–73.e1.
7. Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment Algorithms for Managing Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;4(August):S80–9.
8. Ursino S, Greco C, Cartei F, Colosimo C, Stefanelli a, Cacopardo B, et al. Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacological Sci* [Internet]. 2012;16:1599–604.
9. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1752–63.
10. Schütte K, Schulz C, Malfertheiner P. Hepatocellular Carcinoma: Current Concepts in Diagnosis, Staging and Treatment. *Gastrointest Tumors* [Internet]. 2014;1(2):84–92.
11. Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F, Pinna AD. Current concepts in hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. China; november 2012;18(44):6398–408.
12. Child-Pugh score | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. [geciteerd 24 mei 2016]. Geraadpleegd van: <http://radiopaedia.org/articles/child-pugh-score>.
13. Yang P, Liang M, Zhang Y, Shen B. Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi-electrode RFA and TACE in HCC. *Adv Ther*. 2008;25(8):787–94.
14. Kai L, Jia L, Zhi-Gang W, Lei Y. Ultrasonic guided percutaneous ethanol injection with or without combined radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas. *Indian J Cancer* [Internet]. 2015;52(6):102.
15. Zhou Z, Lei J, Li B, Yan L, Wang W, Wei Y, et al. Liver resection and radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma cases (single nodule <2 cm): a single-center study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. England; maart 2014;26(3):339–44.
16. Lei JY, Wang WT, Yan LN, Wen TF, Li B. Radiofrequency ablation versus surgical resection for small unifocal hepatocellular carcinomas. *Medicine (Baltimore)*. United States; december 2014;93(29):e271.
17. Xiang Z-L, Zeng Z-C, Tang Z-Y, Fan J, He J, Zeng H-Y, et al. Potential prognostic biomarkers for bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. United States; 2011;16(7):1028–39.

18. Hu B-S, Chen K, Tan H-M, Ding X-M, Tan J-W. Comparison of laparoscopic vs open liver lobectomy (segmentectomy) for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. China; november 2011;17(42):4725–8.
19. Cai XJ, Yang J, Yu H, Liang X, Wang YF, Zhu ZY, et al. Clinical study of laparoscopic versus open hepatectomy for malignant liver tumors. *Surg Endosc* [Internet]. Germany; november 2008;22(11):2350–6.
20. PubMed Help [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); 2015 [geciteerd 14 maart 2016]. Geraadpleegd van: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>.
21. Veelgestelde vragen | Cochrane Netherlands [Internet]. [geciteerd 21 maart 2016]. Geraadpleegd van: <http://netherlands.cochrane.org/veelgestelde-vragen>.
22. Beoordelingsformulieren en andere downloads | Cochrane Netherlands [Internet]. [geciteerd 15 maart 2016]. Geraadpleegd van: <http://netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>.
23. Doelstelling Commissie Ethiek van Onderzoek | Fontys [Internet]. [geciteerd 17 maart 2016]. Geraadpleegd van: <http://fontys.nl/Innovatie-en-onderzoek/Kennisgebieden/Onderzoek-en-lectoraten/Commissie-Ethiek-van-Onderzoek/Doelstelling.htm>.
24. Cabibbo G, Maida M, Genco C, Alessi N, Peralta M, Butera G, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by percutaneous radio-frequency ablation (RFA) is affected by complete radiological response. *PLoS One*. United States; 2013;8(7):e70016.
25. Lin ZY, Song QQ, Chen J, Wan RJ, Zheng H, Chen ZW, et al. Local curative effect of MRI-guided radiofrequency ablation on small hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol*. 2014;2105–10.
26. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. England; 2011;11:143.
27. Desiderio J, Trastulli S, Pasquale R, Cavaliere D, Cirocchi R, Boselli C, et al. Could radiofrequency ablation replace liver resection for small hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis? A 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg*. Germany; januari 2013;398(1):55–62.
28. Chen R, Gan Y, Ge N, Chen Y, Ma H, Wang Y, et al. Comparison of transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation for unresectable Barcelona Clinic Liver Cancer stage 0/A hepatocellular carcinoma: a propensity score matching. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;31(2):442–9.
29. Feng X, Xu R, Du X, Dou K, Qin X, Xu J, et al. Combination therapy with sorafenib and radiofrequency ablation for BCLC Stage 0-B1 hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. United States; december 2014;109(12):1891–9.
30. Kikuchi L, Menezes M, Chagas AL, Tani CM, Alencar RS, Diniz MA, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma: risk factors for survival. *World J Gastroenterol*. China; februari 2014;20(6):1585–93.
31. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu K-Q, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. United States; mei 2015;61(5):1579–90.
32. Lai ECH, Tang CN. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria--a comparative study. *Int J Surg*. England; 2013;11(1):77–80.
33. Sakoda M, Ueno S, Iino S, Minami K, Ando K, Kawasaki Y, et al. Endoscopic versus open radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. United States; maart 2013;37(3):597–601.

34. Le M, Nelson R, Lee W, Wiatrek R, Singh G, Garcia-Aguilar J, et al. An appraisal of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma: results from the surveillance, epidemiology, and end results registry. *Am Surg* [Internet]. 2012;78(10):1091–5.
35. Li S, Zhang L, Huang Z-M, Wu P-H. Transcatheter arterial chemoembolization combined with CT-guided percutaneous thermal ablation versus hepatectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Chin J Cancer*. England; juni 2015;34(6):254–63.
36. Takaki H, Yamakado K, Sakurai H, Nakatsuka A, Shiraki K, Isaji S, et al. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization: treatment of recurrent hepatocellular carcinomas after hepatectomy. *AJR Am J Roentgenol*. United States; augustus 2011;197(2):488–94.
37. Le M, Nelson R, Lee W, Wiatrek R, Singh G, Garcia-Aguilar J, et al. An appraisal of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma: results from the surveillance, epidemiology, and end results registry. *Am Surg*. United States; oktober 2012;78(10):1091–5.
38. Nishikawa H, Arimoto A, Wakasa T, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Effect of transcatheter arterial chemoembolization prior to surgical resection for hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*. Greece; januari 2013;42(1):151–60.
39. Guo R, Feng X, Xiao S, Yan J, Xia F, Ma K, et al. Short- and long-term outcomes of hepatectomy with or without radiofrequency-assist for the treatment of hepatocellular carcinomas: a retrospective comparative cohort study. *Biosci Trends*. Japan; februari 2015;9(1):65–72.
40. Long TCD, Bac NH, Thuan ND, Dat LT, Viet DQ, Chuong LCHQ. Laparoscopic liver resection: 5-year experience at a single center. *Surg Endosc*. Germany; maart 2014;28(3):796–802.
41. Hirokawa F, Kubo S, Nagano H, Nakai T, Kaibori M, Hayashi M, et al. Do patients with small solitary hepatocellular carcinomas without macroscopically vascular invasion require anatomic resection? Propensity score analysis. *Surgery*. United States; januari 2015;157(1):27–36.
42. Lei J, Yan L, Wang W. Transplantation vs resection for hepatocellular carcinoma with compensated liver function after downstaging therapy. 2013;19(27):4400–8.
43. Zhou C, Zhou H-J, Zhang X-F, Lou L-L, Ye Q-H, Zheng Y, et al. Postoperative serum osteopontin level is a novel monitor for treatment response and tumor recurrence after resection of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. United States; maart 2013;20(3):929–37.
44. Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. England; juni 2015;102(7):776–84.
45. Tomimaru Y, Eguchi H, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Tanemura M, et al. Equivalent outcomes after anatomical and non-anatomical resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function. *Dig Dis Sci*. United States; juli 2012;57(7):1942–8.
46. Yu W, Rong W, Wang L, Wu F, Xu Q, Wu J. R1 hepatectomy with exposure of tumor surface for centrally located hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. United States; juli 2014;38(7):1777–85.
47. Toro A, Pulvirenti E, Palermo F, Di Carlo I. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection, transcatheter arterial chemoembolization, radiofrequency ablation or no treatment. *Surg Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;21(1):e23–30.
48. Ji B, Wang Y, Wang G, Liu Y. Curative resection of hepatocellular carcinoma using modified Glissonean pedicle transection versus the Pringle maneuver: a case control study. *Int J Med Sci*. Australia; 2012;9(10):843–52.

49. Yoon SM, Lim Y-S, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. PLoS One. United States; 2013;8(11):e79854.
50. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. Acta Oncol. England; maart 2014;53(3):399–404.
51. What we want Checklist for quantitative research articles PRESENT I.

Bijlagen

Bijlage 1: Child-Pugh score (12).

De Child-Pugh score is een scoringsysteem om de ernst van een chronische lever ziekte inclusief cirrose te meten. Voor artsen is het een systeem waarmee ze op een objectieve manier met elkaar kunnen communiceren over de leverfunctie.

De score is samengesteld in verschillende categorieën.

- Totale bilirubine, $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)
 - o <34: 1 punt
 - o 34-50: 2 punten
 - o >50: 3 punten
- Serum albumin, g/l
 - o >35: 1 punt
 - o 28-35: 2 punten
 - o <28: 3 punten
- INR (stollingstijd van bloed)
 - o <1.7: 1 punt
 - o 1.7-2.3: 2 punten
 - o >2.3: 3 punten
- Aanwezigheid van ascites
 - o Geen: 1punt
 - o Mild: 2 punten
 - o Matig tot ernstig: 3 punten
- Aanwezigheid van hepatische encefalopathie (syndroom dat wordt gekenmerkt door mentale en neuromusculaire stoornissen)
 - o Geen: 1 punt
 - o Graad 1-2 (of onderdrukt met medicatie): 2punten
 - o Graad 3-4 (of hittebestendig): 3 punten

De punten scores zijn vervolgens opgesteld en geclassificeerd als:

Klasse A: 5-6 punten

Klasse B: 7-9 punten

Klasse C: 10-15 punten

Hoge Child-pugh scores geven verslechtering van de leverfunctie aan en geven artsen en chirurgen een idee over de mogelijkheid van meerdere ziekte aan de lever en lever reserve. Dit kan handig zijn bij de planning van interventies op de lever, omdat leverfalen de belangrijkste doodsoorzaak is na leverresectie. Child-pugh scores worden gebruikt in de BCLC clinic liver cancer staging system, voor bijvoorbeeld de hulp bij therapie voor HCC.

Perioperatieve sterfte:

Child-pugh A: 5%

- kan tot 50% van de lever reseceren

Child-pugh B: 10-15%

- niet meer dan 25% van de lever is gereceerd

Bijlage 2: Checklist voor cohort onderzoek (22).

1. Wordt uitgegaan van een duidelijk omschreven groep patiënten die is samengesteld op een gelijk moment in het ziektebeloop?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
2. Is de follow-up voldoende compleet? Uitkomst(en)	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
3. Zijn de uitkomsten van het onderzoek expliciet en in objectieve termen beschreven?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
4. Was de meting van de uitkomst(en) valide en betrouwbaar?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
5. Werd(en) de uitkomst(en) onafhankelijk ('blind') vastgesteld? Prognostische factoren	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
6. Zijn de prognostische factoren expliciet en in objectieve termen beschreven?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
8. Is de meting van de prognostische factoren voor alle patiënten op dezelfde manier uitgevoerd?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
9. Was de meting van de prognostische factoren valide en betrouwbaar?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
10. Is de meting van prognostische factoren bij een voldoende proportie van de populatie uitgevoerd?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
Totaal score:			

Bijlage 3: Checklist voor RCT (22).

1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
8. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
Totaal score:			

Bijlage 4: Checklist voor CCT onderzoek (22).

1. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
2. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
3. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
4. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
5. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
6. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
7. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
8. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	Ja (1)	Nee (0)	? (0)
Totaal score:			

Bijlage 5: Checklist algemeen kwantitatief onderzoek vertaling (51).

Introductie	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De huidige stand van de kennis is geïndiceerd?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De achtergrond van de studie wordt gegeven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De belangrijkste referenties zijn aanwezig?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De onderzoeksvraag is duidelijk omschreven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Wat nieuw of belangrijk is over deze studie duidelijk vermeld?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Methode			
De instelling wordt gepresenteerd?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Steekproefkader wordt beschreven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De inclusie en exclusie criteria worden vermeld?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De Interventie(s) is beschreven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De uitkomst wordt vermeld?			
De meetinstrumenten validiteit en betrouwbaarheid worden gerapporteerd?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De statistische tests worden beschreven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De steekproefgrootte berekeningen worden beschreven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Het design is afgestemd op de vraag?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Ethiek goedkeuring is geïndiceerd voor onderzoek met menselijke proefpersonen?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Resultaten			
Is de respons voldoende?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De resultaten worden overzichtelijk gepresenteerd in tekst en tabellen zonder overlap?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De resultaten hebben betrekking op de onderzoeksvraag?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De statistische gegevens die zijn gegeven zijn geschikt voor het studie design en de nummers?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Betrouwbaarheidsintervallen zijn zoveel mogelijk gebruikt?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Discussie			
Klinische en statistische significantie wordt beschreven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Is de vergelijkbaarheid van de resultaten met de literatuur beschreven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)

Mogelijke verklaringen voor de resultaten zijn aanwezig	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Discussie is acceptabel?			
Toekomstige richtingen voor onderzoek zijn vermeld?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Beperkingen en hoe deze mogelijk het onderzoek hebben beïnvloed?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
De resultaten worden gediscussieerd?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Conclusie			
De conclusie wordt ondersteund door gegevens uit de studie?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Er is antwoord op de onderzoeksvraag gegeven?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)
Referenties			
Zijn de referenties relevant, actueel, volledig en nauwkeurig?	Aanwezig (1)	Incompleet (0)	Niet aanwezig (0)

Bijlage 6: Beoordeling methodologische kwaliteit RCT onderzoek.

RCT vragenlijst	Wang C. et al (2015)
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	1
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	1
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	0
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	0
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?	1
Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?	1
Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	1
8. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	1
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	1
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	0
Totaal score	7
Totaal percentage	70%
Beoordeling	G

S: slecht, M: matig, G: goed, ZG: zeer goed

Bijlage 7: Beoordeling methodologische kwaliteit CCT onderzoeken.

CCT vragenlijst	Sakoda et al. (2013)	Yu W. et al (2014)	Lei et al. (2014)	Lei et al (2013)	Kai L. et al (2015)	Nishikawa H. et al (2012)	Tomimaru Y. et al (2012)	Lin Z-Y. et al (2014)	Lai E. C. H. et al (2012)	Li S. et al (2015)
1. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1
Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	1					0		0		
4. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?										
5. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
8. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1
Totaal score	4	5	3	4	5	3	4	4	6	6
Totaal percentage	50%	62,5%	37,5%	50%	62,5%	37,5%	50%	50%	75%	75%
Beoordeling	M	G	M	M	G	M	M	M	G	G

S: slecht, M: matig, G: goed, ZG: zeer goed

Bijlage 8: Beoordeling methodologische kwaliteit Cohort onderzoeken.

	Hu et al. (2011)	Zhou Z. et al (2014)	Le M. et al (2012)	Marubashi S. et al (2015)	Feng et al (2014)	Nishikawa (2011)	Desiderio J. et al (2012)	Ji B. et al (2012)	Hirokawa F. et al (2014)	Long T. C. D. et al (2013)	Kikuchi L. et al (2014)	Takaki H. et al (2011)	Guo R. et al (2015)	Yoon A. M. et al (2013)	Sanuki N. et al (2014)	Cabibbo G. et al (2013)
Cohort onderzoek vragenlijst																
1. Wordt uitgegaan van een duidelijk omschreven groep patiënten die is samengesteld op een gelijk moment in het ziektebeloop?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2. Is de follow-up voldoende compleet?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3. Zijn de uitkomsten van het onderzoek expliciet en in objectieve termen beschreven?	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0
4. Was de meting van de uitkomst(en) valide en betrouwbaar?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5. Werd(en) de uitkomst(en) onafhankelijk ('blind') vastgesteld?	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6. Zijn de prognostische factoren expliciet en in objectieve termen beschreven?	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1
7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8. Is de meting van de prognostische factoren voor alle patiënten op dezelfde manier uitgevoerd?	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1
9. Was de meting van de prognostische factoren valide en betrouwbaar?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10. Is de meting van prognostische factoren bij een voldoende proportie van de populatie uitgevoerd?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Totaal score	7	8	7	8	7	8	8	9	7	9	8	7	8	6	7	8
Totaal percentage	70%	80%	70%	80%	70%	80%	80%	90%	70%	90%	80%	70%	80%	60%	70%	80%
Beoordeling	G	ZG	G	ZG	G	ZG	ZG	ZG	G	ZG	ZG	G	ZG	G	G	ZG

S: slecht, M: matig, G: goed, ZG: zeer goed

Bijlage 9: Beoordeling methodologische kwaliteit kwantitatief enquête onderzoek.

Kwantitatief onderzoek vragenlijst	Toro et al (2012)
1. De huidige stand van de kennis is geïndiceerd?	1
2. De achtergrond van de studie wordt beschreven?	1
3. De belangrijkste referenties zijn aanwezig?	1
3. De onderzoeksvraag is duidelijk omschreven?	1
4. Wat nieuw of belangrijk is over deze studie duidelijk vermeld?	1
5. De instelling wordt gepresenteerd?	1
6. Steekproefkader wordt beschreven?	0
7. De inclusie en exclusie criteria worden vermeld?	1
8. De Interventie(s) is beschreven?	1
9. De uitkomst wordt vermeld?	1
10. De meetinstrumenten validiteit en betrouwbaarheid worden gerapporteerd?	1
11. De statistische tests worden beschreven?	0
12. De steekproefgrootte berekeningen worden beschreven?	0
13. Het design is afgestemd op de vraag?	0
14. Ethiek goedkeuring is geïndiceerd voor onderzoek met menselijke proefpersonen?	1
15. Is de respons voldoende?	0
16. De resultaten worden overzichtelijk gepresenteerd in tekst en tabellen zonder overlap?	1
17. De resultaten hebben betrekking op de onderzoeksvraag?	1
18. De statistische gegevens die zijn gegeven zijn geschikt voor het studie design en de nummers?	1
19. Betrouwbaarheidsintervallen zijn zoveel mogelijk gebruikt?	1
20. Klinische en statistische significantie wordt beschreven?	1
21. Is de vergelijkbaarheid van de resultaten met de literatuur beschreven?	1
22. Mogelijke verklaringen voor de resultaten zijn aanwezig?	1
23. Discussie is acceptabel?	0
24. Toekomstige richtingen voor onderzoek zijn vermeld?	1
25. Beperkingen en hoe deze mogelijk het onderzoek hebben beïnvloed?	1
26. De resultaten worden gediscussieerd?	1
27. De conclusie wordt ondersteund door gegevens uit de studie?	1
28. Er is antwoord op de onderzoeksvraag gegeven?	1
29. Zijn de referenties relevant, actueel, volledig en nauwkeurig?	1
Totaal score	23
Totaal percentage	79%
Beoordeling	ZG

S: slecht, M: matig, G: goed, ZG: zeer goed

Bijlage 10: Schematische weergave van de vergelijking tussen RFA en leverresectie.

Uitkomstwaarden	RFA	Leverresectie
Overlevingskans	Gelijk	Gelijk
Hersteltijd	Korter	Langer
Complicaties	Minder	Meer
Kwaliteit van leven op de langere termijn	Slechter	Beter