

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Ekstrakraniaalse täppiskiiritusravi planeerimine  Ekstrakraniaalse täppiskiiritusravi  Uute paikmete (lokaalselt levinud pankreasevähk, neerupealiste metastaas) lisamine teenusele
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1306
<b>Kuupäev</b>	10.05.2018

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS) taotleb tervishoiuteenuste loetelu muutmist, täpsemalt uute paikmete (lokaalselt levinud pankreasevähk, neerupealise metastaas) lisamist ekstrakraniaalse täppiskiiritusravi planeerimise ja protseduuri teenusele.

Ekstrakraniaalne kiiritusravi (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) on levinud standardne raviviis, mis on Eestis kättesaadav alates 2017. a ja Haigekassa loetelusse lisatud teenusena 2018. a. Teenus on kättesaadav Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis.

Nii Euroopas kui Põhja-Ameerikas on SBRT kasutusel I-II staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi, oligometastaatilise kasvaja (1-5 metastaatilist kollet), lokaalselt levinud eesnäärme ja mitteresetseeritava lokaalset levinud kõhunäärme vähi korral.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotletav tervishoiuteenus on lokaalselt levinud kõhunäärmevähi ekstrakraniaalne täppiskiiritusravi (SBRT). Lokaalselt levinud pankreasevähk jaguneb kahte alagrupi: piiripealne resetseeritav haigus (BR, *bordeline resectable*) ja lokaalselt levinud mitteresetseeritav haigus (LAPC, *locally advanced pancreatic cancer*). Täppiskiiritusravi kasutatakse peamiselt lokaalselt levinud mitteresetseeritava (LAPC) haiguse korral.

SBRT on kasutusel neerupealise metastaaside palliatiivse raviviisina kasvaja oligometastaatilise leviku korral.

Kõhunäärmevähi 5. aasta elulemus on endiselt üks kehvemaid vähihaiguste hulgas, varieerudes kirjanduse andmetel vahemikus 1-12%, sõltuvalt kasvaja staadiumist diagnoosimise hetkel (1). Kõhunäärmevähi ainus kuratiivne raviviis on kirurgiline ravi, kuid esmasjuhtudest on radikaalselt resetseeritavad vaid 15-20% patsienditest (2). Kolmandik kõigist haigusjuhtudest on diagnoosimise hetkel lokaalselt levinud mitteresetseeritavad kasvajakud ilma kauglevikuta (3). BR haiguse korral neoadjuvantse ravi ja kirurgilise ravi rakendamisel ulatub elulemuse mediaan 18 kuuni (1). LAPC grupi elulemus parima võimaliku ravi korral on võrdne metastaatilise haiguse elulemusega, ehk keskmiselt 9-13 kuud (1).

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

#### Lokaalselt levinud mitteresetseeritav kõhunäärmevähi (LAPC)

EKOS taotluses mainitud lokaalselt levinud pankreasevähi kliiniliste uuringute (4, 5) tulemused SBRT ohutuse kohta on usaldusväärsed ja korrektsed.

EKOS taotluses on mainitud, et täppiskiiritusravi kasutatakse juhtudel, kus see annab võrreldes konventsionaalse ja konformse kiiritusraviga eelise kasvajakud ümbritsevas tervetes kudedes ja ohustatud elundites.

Lokaalselt levinud mitteresetseeritava kõhunäärmevähi parim raviviis ei ole vaatamata mitmetele uuringutele selge. Mõned retro- ja prospektiivsed uuringud on demonstreerinud kemoradioterapia eelist võrreldes kemoterapiaga (6, 7, 8). Seevastu ei ole mitmed ulatuslikud prospektiivsed uuringud kinnitanud radiokemoterapia kliinilist kasu LAPC korral (9, 10). Ajalooliselt on LAPC ravimeetodina kasutatud kemoradiatsiooni rohkem Ameerika Ühendriikides ja kemoterapiat Euroopas.

Pragueuseks publitseeritud uuringud SBRT rakendamise kohta kõhunäärme lokaalselt levinud vähi korral on olnud väikesemahulised, hõlmates valimina enamasti 30-90 patsienti uuringu kohta. Seni on publitseeritud kolm II faasi uuringut patsientide arvuga 20-49 (4, 11, 12). Uuringute esmaseks tulemusnäitajaks on raviga seotud toksilisus, teisesteks tulemusnäitajateks on üldine elulemus ja kasvaja lokaalne kontroll. Vastavalt publitseeritud uuringutele on üldine elulemus peale SBRT ravi 11.8-19 kuud. Lokaalne kontroll, mis on saavutatav SBRT raviga ulatub 78-94% esimese aasta jooksul.

Üks suur retrospektiivne ülevaade võrdles täppiskiiritusravi standardse fraktsioneeritud kiiritusraviga LAPC patsientidel (13). Antud uuringu tulemuste alusel oli üldine elulemus (OS) ja 2 a. elulemus SBRT grupis pikemad võrreldes fraktsioneeritud kiiritusraviga, OS vastavalt 13.9 ja 11.6 kuud; 2 a. OS 21.7% vs 16.5%. Prospektiivsed uuringud võrdlemaks SBRT efektiivsust kombinatsioonis kemoterapiaga võrreldes vaid kemoterapia ei ole tehtud. Publitseeritud on üks retrospektiivne uuring, mille tulemusena SBRT kombinatsioonis kemoterapiaga näitas paremat kliinilist tulemust võrreldes kemoterapia või radiokemoterapiaga (dokumenteeritud OS vastavalt 13.9 kuud, 9.9 kuud ja 10.9 kuud)(14). Hetkel on käimas Cancer Radiotherapy Study Group III faasi uuring (NCT01926197), mille eesmärgiks on võrrelda omavahel kemoterapia (modifitseeritud FOLFIRINOX) ja SBRT ning kemoterapia kombinatsioonravi progressioonivaba elulemust mitteresetseeritava lokaalse kõhunäärmevähi patsientidel (15).

### Neerupealiste metastaasid

Taotluses on esitatud andmed on asjakohased, tulemused on usaldusväärsed.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

##### LAPC

EKOS taotluses punktis 3 mainitud 2 uuringut ei kajasta kõiki võimalikke raskeid (*grade*  $\geq 3$ ) ägedaid või hiliseid (*grade*  $\geq 2$ ) kõrvaltoimeid. Erinevate uuringute tulemused näitavad, et ägedate raskete kõrvaltoimete sagedus varieerub vahemikus 0-79%. (4). Sagedasemad ägedad kõrvaltoimed on kõhuvalu, anoreksia, aneemia. Tuleb rõhutada et ägedate kõrvaltoimete sagedus vähenes üleminekuga ühekordsest doosist fraktsioneeritud ravile (3-5 fraktsiooni), ning uute doosi- ja mahupiirangute ja kriitiliste organite taluvuse normide väljatöötamisel. Toksilisuse vähendamiseks on väga oluline SBRT pankreasevähi kiiritusravi planeerimise ja teostamise protokollide ning kvaliteedikontrolli protseduuride juhendi koostamine ja järgimine, mis eeldab endoskoopilist röntgenkontrastete markerite paigaldamist sihtmärgi vahetusse lähedusse ning hingamisest tingitud kasvaja liikumise jälgimist ja korrigeerimist ravi jooksul (4D tehnika, respiratoorne gating, kõhupressi kasutamine) (4, 16, 17). Uuemate publikatsioonide alusel, mis kasutasid fraktsioneeritud režiimi, kohandatud kriitiliste organite lubatud doose ning jälgisid rangelt kvaliteedikontrolli protseduuri juhendeid, esines ägedaid *grade*  $\geq 3$  kõrvaltoimeid sagedusega 0-5%.

Hiliste kõrvaltoimete sagedus varieerub publitseeritud uuringute alusel 0-94% (4). Sagedasemad hilised kõrvaltoimed on gastriit, fistuli tekke, mao- või duodenaalhaavand. Uuemad uuringud on raporteerinud hiliste kõrvaltoimete sagedust keskmiselt 5-13% (4,16).

#### Neerupealiste metastaasid

Kirjeldatud kõrvaltoimed on enamasti kerged, *grade*  $\geq 2$  toksilisust on kirjeldatud 2-15.8% (18). Sagedamad kirjeldatud kõrvaltoimed on väsimus, kõhuvalu, iiveldus, neerufunktsiooni langus. *Grade* 4 toksilisus (haavand, perforatsioon) on kirjeldatud üksikutel juhtudel.

### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

#### LAPC

Nagu EKOS taotluses on mainitud, ei ole SBRT kasutamise kohta teostatud suuremahulisi III faasi uuringud. On tehtud vähemalt 3 II faasi prospektiivset uuringut, mille eesmärgiks oli hinnata toksilisust, lokaalset kontrolli ja üldist elulemust (4, 11, 12). Hetkel on käimas Cancer Radiotherapy Study Group III faasi uuring (NCT01926197), mille eesmärgiks on võrrelda omavahel kemoterapia (modifitseeritud FOLFIRINOX) ja SBRT ning kemoterapia kombinatsioonravi progressioonivaba elulemust mitteresetseeritava lokaalse kõhunäärmevähiga patsientidel (15).

#### Neerupealiste metastaasid

Taotluses on esitatud andmed on asjakohased, tulemused on usaldusväärsed

### **6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega**

#### LAPC

Alternatiivsed tõendus põhised raviviisid on süsteemne kemoterapia ja kemoradioterapia. Nagu EKOS taotluses on mainitud, ei ole võrdlevad prospektiivsed uuringud tehtud. Retrospektiivsed ülevaateuuringud, mis võrdlesid kemoterapia, kemoradioterapiat ja SBRT ning käimasolev III faasi uuring mis võrdleb SBRT-d kemoterapiaga on kirjeldatud punktis 3.

#### Neerupealiste metastaasid

Puuduvad randomiseeritud uuringud. On läbi viidud retrospektiivne uuring, mis võrdles kirurgilist ravi SBRT-ga (19). 2 a. lokaalne kontroll ja OS olid 84% ja 46% kirurgia grupis, 63% ja 19% SBRT grupis. Uuringu puuduseks on patsientide selektsioon, kuna kirurgiliseks raviks valiti patsiente heas üldseisundis, väheste kaasuvate haiguste ja kontrollitud primaarse kasvaja levikuga.

### **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluse tekstis esitatud andmed on õiged.

#### LAPC

SBRT ravi näidustus on kirjeldatud ASCO ja NCCN ravijuhendites.

### Neerupealiste metastaasid

SBRT ravi näidustus on kirjeldatud ESMO ja NCCN ravijuhendites.

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on esitatud asjakohased ning õiged andmed teenuse tegevuste kirjelduse kohta.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

### 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja.

- Teenust (SBRT) saavad osutada TÜK ja PERH, teenuse osutamise tingimuseks on
  - Vastava võimekusega lineaarkiirendite ja kiirgustegevusloa olemasolu
  - Kiirgusseaduse alusel nõutud personali olemasolu
  - Dokumenteeritud osakonnapõhiste protseduuride ja juhendite olemasolu
  - Kvaliteedikontrolli (QA) protseduuride protokollide olemasolu ja nõutud QA protseduuride registreerimine
  - Kiirendi doosiväljundi ja mehhanilise täpsuse vastavus rahvusvahelistele juhenditele (SBRT tegemine nõuab suuremat täpsust, lubatud ebatäpsused on väiksemad)

### 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluse andmed on asjakohased ja õiged

### 9.3. Raviarve eriala.

Taotluse andmed on asjakohased ja õiged

### 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Taotluse andmed on asjakohased ja õiged (Puuduvad tõenduspõhised andmed)

### 9.5. Personal (täiendava) väljaõppe vajadus

Tegemist on protseduuriga, mis nõuab ranget kvaliteedikontrolli protseduuride ja raviprotokolli järgimist.

LACP korral on rangelt soovitatav on röntgenkontrastete markerite asetamine sihtkoe lähedusse, mida teostatakse endoskoopilise protseduuri käigus

endoskopisti või radioloog poolt. Vajalik on skaneerimise, ravimahtude ja kriitiliste organite ning tervete kudede kontureerimise, kuvamise, kiiritusravi preskriptsiooni, füüsilise doosiarvestuse ja kvaliteedi kontrolli protokollide koostamine paikmepõhiselt.

Planeerimisse ja ravi protseduuris kaasatud personalil (radioloogia tehnik, füüsik, onkoloog) on soovitatav läbida praktilist koolitust rahvusvaheliselt tunnustatud keskuses nimetatud paikmetel.

#### 9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Hetkeseisuga mõlemad keskused teostavad SBRT protseduure, mis on kajastatud Eesti Haigekassa teenuste nimekirjas.

### 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed on korrektsed ja asjakohased.

Täienduseks on võimalik tuua tervishoiuteenuse koode, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud

Ekstrakraniaalse täppiskiiritusravi planeerimine 740105

Ekstrakraniaalse täppiskiiritusravi protseduur 740204

### 11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses teenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos ei ole välja toodud.

Kirjanduse andmetel LAPC patsientide arv moodustab ühe kolmandik kõikidest pankreasevähi esmasjuhtudest. Kuna SBRT ravi kandidaate kriteeriumid ei ole selgelt defineeritud, on hetkel prognoosi koostada keeruline.

### 12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

LAPC: raviarvele lisandub teenusena endoskoopiline markerite paigaldamine, endoskoopiline ultraheli ja markerite hind

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Andmed on õiged

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

LACP: SBRT võib asendada osa 3D konformset kiiritusravi

Neerupealiste metastaasid: SBRT võib asendada operatiivset ravi

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?  
Andmed on õiged

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.  
Andmed on õiged

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusle Andmed on õiged

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Standardse kasvjavastase ravi puhul patsiendi omaosalust ei rakenda.

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Taotluse andmed on õiged ja asjakohased.

**15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Ei ole teada.

**16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

LAPC

Taotluses näidustused ei ole selgelt defineeritud, samuti puudub selge definitsioon rahvusvahelises kirjanduses.

ASCO soovittuste alusel võiks kaaluda SABR ravi

- 1) ECOG $\leq$ 2
- 2) I kemoteraapia ravi liin on lõpetatud või katkestatud
- 3) Kaasuvad haigused võimaldavad ravi läbiviimist, sealhulgas maksa-, neeru- ja verenäitajad on adekvaatsed.
- 4) Tuumor ei infiltreeri magu või duodeenumi
- 5) On rangelt soovitatav radiokontrastsete markerite paigaldus ja sihtmahu ning kriitiliste organite liikuvuse jälgimine ravi jooksul (respiratoorne gating, 4D CT).

## 17. Kokkuvõte

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb tervishoiuteenuse muutmist uute paikmete (lokaalselt levinud pankreasevähk, neerupealise metastaas) lisamise näol. Stereotaktilise ravi teenus on kättesaadav Eestis alates 2017.a Tartu Ülikooli Kliinikumis ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas.

Olemasolevad andmed demonstreerivad, et SBRT ravi LAPC korral saab rakendada aktsepteeritud toksilisusega jälgides kvaliteedinõudeid: valides sobiva fraktsioneerimisskeemi, järgides ohustatud elundite lubatud doose ja tagades adekvaatse sihtmahu kuvastusjuhitavuse kiiritusravi jooksul. SBRT ravi korral on saavutatud haiguse hea lokaalne kontroll, üksikutel juhtudel võib SBRT ravi järgselt tuumor muutuda resetseeritavaks. SBRT mõju üldisele elulemusele hetkeseisuga ei ole selge (puuduvad randomiseeritud prospektiivsete uuringute andmed).

Neerupealiste metastaaside SBRT oligometastaatilise haiguse korral on hea ravivalik aktsepteeriva toksilisusega kirurgiliseks raviks mitesobilike patsientide puhul.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Kane GM, Knox JJ. Locally advanced pancreatic cancer: An emerging entity. *Curr Probl Cancer*. 2018 Jan - Feb;42(1):12-25.
2. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *J Am Med Assoc* 2013;310:1473–1481.
3. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605–1617.
4. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2015 Apr 1;121(7):1128-37.
5. Gurka MK, Collins SP, Slack R, et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol*. 2013 Mar 1;8:44.
6. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4105–4112.
7. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326–331.
8. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47–55.
9. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with



gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592–1599.

10. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc* 2016;315:1844–1853.
11. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:181–188.
12. Comito T, Cozzi L, Clerici E et al. Can Stereotactic Body Radiation Therapy Be a Viable and Efficient Therapeutic Option for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? Results of a Phase 2 Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Jun;16(3):295-301.
13. Zhong J, Patel K, Switchenko J, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer* 2017.
14. de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer*. 2017 Nov 1;123(21):4158-4167.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926197>
16. Gurka MK, Kim C, He AR et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Chemotherapy for Unresected Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2017 Apr;40(2):152-157
17. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1;34(22):2654-68.
18. Kothari G, Louie AV, Pryor D et al. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma and adrenal metastases. *Chin Clin Oncol*. 2017 Sep;6(Suppl 2):S17.
19. Gunjur A, Duong C, Ball D, Siva S. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases': a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:838-46.