



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Radioembolización y
quimioembolización con microesferas
para el tratamiento de tumores
hepáticos***

**Radioembolization and chemoembolization with drug-
eluting microspheres for the treatment of liver tumors**

Informe de Respuesta Rápida N°469

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Mayo de 2016



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Anastasia Secco
Dr. Federico Augustovski
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 469

Radioembolización y quimioembolización con microesferas para el tratamiento de tumores hepáticos.

Fecha de realización: Mayo de 2016
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Secco A, Augustovski F , Pichon-Riviere A, , García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. **Radioembolización y quimioembolización con microesferas para el tratamiento de tumores hepáticos.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 469, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

RADIOEMBOLIZACIÓN Y QUIMIOEMBOLIZACIÓN CON MICROESFERAS PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES HEPÁTICOS

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad no permite precisar si la radioembolización y la quimioembolización con microesferas son inferiores, similares o superiores a otros tratamientos habituales para tumores primarios o metástasis de hígado. La mayoría de las guías de práctica clínica internacionales coinciden en que la evidencia es insuficiente; aunque en ocasiones contemplan la posibilidad de su uso como una alternativa más (en especial la radioembolización con microesferas) en casos muy seleccionados de tumores irresecables. Las políticas de cobertura de financiadores privados estadounidenses relevados contemplan la cobertura de la radioembolización con microesferas en casos específicos de tumores irresecables; y consideran experimental a la quimioembolización con microesferas.

RADIOEMBOLIZATION AND CHEMOEMBOLIZATION WITH DRUG-ELUTING MICROSPHERES FOR THE TREATMENT OF LIVER TUMORS

CONCLUSIONS

Low-quality evidence does not allow to conclude if radioembolization and chemoembolization with drug-eluting microspheres are worse, similar or better than other standard treatments for primary or metastatic liver tumor. Most international clinical practice guidelines agree that the evidence is not enough, although sometimes they consider its potential use as an additional alternative (specially radioembolization with drug-eluting microspheres) in very special cases of irresectable tumors. Coverage policies of the US private sponsors consulted consider radioembolization with drug-eluting microspheres for specific cases of irresectable tumors and they consider chemoembolization with drug-eluting microspheres as experimental.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Los tumores del hígado pueden ser primarios o metastásicos, siendo estos últimos los tumores malignos más frecuentes y principalmente secundarios a cáncer colorrectal. En los países desarrollados la supervivencia a los cinco años del cáncer colorrectal es del 55%.¹ Según datos de GLOBOCAN 2012, en Argentina, es el segundo tumor más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer.² Otros tumores que producen metástasis hepáticas incluyen el cáncer de mama (supervivencia global promedio de 3 a 10 meses), el melanoma (2,4 meses) y los tumores neuroendócrinos (5 a 57 meses).^{3,4}

Para muchas neoplasias, la progresión del compromiso hepático es la primera causa de mortalidad. La resección quirúrgica es la única opción curativa, con una mediana de supervivencia de 21 a 46 meses. Sin embargo, solo alrededor del 20% de los casos son resecables, debido a la diseminación de las metástasis en todo el hígado. En los pacientes que presentan una única metástasis irresecable, y sin enfermedad extrahepática, las técnicas de ablación son una alternativa. Otras opciones de tratamiento son la quimioterapia, radioterapia, radioembolización (RE) y quimioembolización (QE).^{1,5}

Por su parte, los tumores primarios de hígado constituyen la sexta causa de cáncer y la tercera de muerte en el mundo. El hepatocarcinoma (HC) representa más del 90% de los tumores hepáticos primarios.⁶ Según datos de GLOBOCAN 2012, en la Argentina, su incidencia es de 3,3 casos cada 100.000 habitantes (ajustado por edad), explicando el 3% de las muertes por tumores en el país.² El HC usualmente ocurre sobre una enfermedad hepática crónica, incluidas las hepatitis virales y la cirrosis inducida por esteatohepatitis no alcohólica.⁶ La resección quirúrgica del HC se considera potencialmente curativa; la indicación de la misma depende principalmente de la extensión del tumor y de la trombosis venosa portal, así como de la función hepática previa. Si la resección no es posible, las opciones terapéuticas comprenden el trasplante, la ablación, la RE, la radioterapia, la quimioterapia sistémica o la QE.⁵

Tanto para el tratamiento de HC como para las metástasis hepáticas, se plantean como opciones de tratamiento la QE y RE con microesferas que apuntan a depositar la/s drogas a nivel del tumor.

2. TECNOLOGÍA

El concepto básico de toda terapia intraarterial con catéter es la administración selectiva de la terapia. La QE con catéter se basa en la administración de altas dosis de quimioterapia selectivamente al tumor minimizando el daño del tejido circundante. Un sistema reciente para

administrar medicamentos *in situ* lo constituyen las microesferas liberadoras de drogas, que permiten una liberación lenta y controlada de la quimioterapia, con embolización simultánea.⁵

La RE usando microesferas marcadas con Itrio-90 implica la infusión de micro partículas radioactivas a través de un catéter situado directamente en la arteria hepática, permitiendo altas dosis de radioterapia, sin las complicaciones clínicas de la radioterapia externa.⁵

Ambos procedimientos deben ser llevados a cabo por radiólogos intervencionistas experimentados.⁵

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la radioembolización y la quimioembolización con microesferas para el tratamiento de los tumores hepáticos primarios y metastásicos.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ((Chemoembolization, Therapeutic[Mesh] OR Chemoemboli*[tiab] OR radioemboli*[tiab] OR drug-eluting bead*[tiab] OR microspheres*[tiab]) AND ((Neoplasm* [Mesh]) AND (Liver*[tiab] OR hepatic*[tiab]))

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron seis RS, un ECA, dos estudios observacionales, cinco GPC, siete ETS y nueve políticas de cobertura.

Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Zacharias y cols. publicaron en 2015 una RS con meta-análisis que incluyó 52 estudios (3.000 pacientes) en los que se evaluó la infusión hepática intraarterial (IHIA), 24 (1.268 pacientes) RE con microesferas y 14 (1.038 pacientes) QE con o sin microesferas.⁷ La mayoría de los estudios incluidos fueron registros prospectivos, solo cinco de los estudios con IHIA, uno con

RE y uno con QE con microesferas, fueron ECAs. En el análisis ajustado por promedio de edad y líneas de tratamiento con quimioterapia previa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de mortalidad con las diferentes terapias.

Richardson y cols. publicaron en 2013 una RS, en la que incluyeron cinco estudios observacionales no controlados y un ECA, en los que se evaluó la eficacia y seguridad de la QE con microesferas con irinotecan.⁸ Un total de 235 pacientes fueron incluidos en el análisis descriptivo de los estudios observacionales. El promedio de supervivencia posterior al procedimiento varió desde 15,2 a 25 meses. En el ECA (74 pacientes) la QE fue significativamente superior a la quimioterapia en la supervivencia global (56% y 34% de supervivencia a los 24 y 30 meses para el grupo QE versus 32% y 9% para quimioterapia sistémica).

Hepatocarcinoma

Huang y cols. publicaron en 2014, una RS con meta análisis que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de QE con microesferas versus QE convencional.⁹ Se incluyeron siete estudios (700 pacientes), dos de ellos aleatorizados, observándose una respuesta tumoral parcial o completa significativamente superior con las microesferas (OR 1,95; IC 95%: 1,16-3,28). La tasa de mortalidad al año y dos años fue significativamente inferior para las microesferas (OR 0,64; IC 95%: 0,46-0,89 y OR 0,61; IC 95%: 0,47-0,80, respectivamente).

Lau y cols. publicaron en 2011 una RS que incluyó siete series de casos (562 pacientes) que tuvo como objetivo evaluar el rol de la RE con microesferas.¹⁰ Se observó un rango de supervivencia global promedio con este tratamiento de 7 a 21,6 meses en HC irresecable.

Pitton y cols. publicaron en 2015 un ECA que incluyó 24 pacientes, que comparó RE con QE con microesferas, sin encontrarse diferencias significativas en la supervivencia global.¹¹

Fouley y cols. publicaron en 2015 un estudio de cohorte, prospectivo que comparó RE con microesferas (44 pacientes) con QE (42 pacientes), no encontrándose diferencias significativas en supervivencia global (16,4 versus 18 meses).¹²

Gramenzi y cols. publicaron en 2015 un estudio retrospectivo en el que se comparó RE con microesferas (63 pacientes) versus sorafenib (74 pacientes) no encontrándose diferencias en la supervivencia global (11,2 versus 13,1 meses).¹³

Otros tumores hepáticos metastásicos

Kuei y cols. publicaron en 2015 una RS, que incluyó 28 estudios de RE con microesferas.³ Diez estudios observacionales no controlados, con pacientes con cáncer de mama con metástasis hepáticas irresecables y resistentes a la quimioterapia sistémica (351 pacientes), mostraron una tasa de respuesta del 18% al 61% y un promedio de supervivencia global entre 6,6 y 13,6 meses. Ocho estudios observacionales no controlados, (191 pacientes) evaluaron la utilidad de

esta tecnología en el tratamiento del colangiocarcinoma irresecable observándose una sobrevida con el tratamiento de 5,7 meses para tumores multifocales y 31,8 para tumores solitarios. Cuatro estudios no controlados, (30 pacientes) evaluaron esta tecnología en metástasis hepáticas de melanomas, en uno solo de ellos se reportó la sobrevida global con el tratamiento, la misma fue de 7,6 meses.

Devicic y cols. publicaron en 2014 un meta-análisis de 12 estudios observacionales no controlados, heterogéneos entre ellos (414 pacientes y 435 procedimientos), que evaluó la utilidad de la RE con microesferas para el tratamiento de las metástasis de tumores neuroendócrinos.⁴ La sobrevida global mediana reportada se encontró entre 14 y 70 meses, con una mediana de 28,5 meses (IC 95%: 18-49,5). No se pudo estimar la sobrevida media.

Guías de práctica clínica

La GPC para el cáncer de colon y la de cáncer de recto 2016 de la Red de centros para el tratamiento integral del cáncer en EE.UU., afirma que no hay consenso como para recomendar la indicación de estas tecnologías.^{14,15}

La GPC de la Sociedad médica de oncología europea para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer colorectal metastásico de 2014 considera, basados en un bajo nivel de evidencia, que la RE con microesferas en pacientes con metástasis limitadas de hígado, que han fallado a diferentes opciones de quimioterapia, podrían disminuir la progresión tumoral. No mencionan la QE con microesferas.¹⁶

La GPC de carcinoma hepatobiliar 2016 de la Red de centros para el tratamiento integral del cáncer en EE.UU., considera a ambas tecnologías como alternativas en casos seleccionados de HC irresecable o como puente al trasplante, así como en casos seleccionados de colangiocarcinoma.¹⁷

Las recomendaciones de un grupo de expertos internacionales para el manejo de las metástasis hepáticas de los tumores neuroendócrinos de 2014, recomiendan considerar a la QE (sin especificar si es con microesferas) y la RE con microesferas como alternativas de tratamiento en la enfermedad predominantemente hepática.⁶

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una ETS publicada el 2014 por el NHS (siglas del inglés *National Institute for Health Research*) sobre manejo de las metástasis hepáticas, considera que la evidencia es limitada para tomar una firme decisión, plateando a estas tecnologías como posibles alternativas de tratamiento, especialmente en pacientes que no son candidatos a la resección quirúrgica.⁵

Una ETS publicada el 2010 por la Superintendencia de Servicios de Salud de Argentina acerca de la QE con microesferas para el tratamiento de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

irresecable, concluye que la evidencia resulta insuficiente para adoptar una recomendación general.¹⁸

Dos ETS del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de 2016 afirman que la RE con microesferas podría utilizarse en pacientes con HC inoperable, como una alternativa o junto con otras opciones (como el trasplante y la quimioterapia) dependiendo de múltiples factores como el estado general del paciente y el estadio tumoral. No se menciona información en el NICE acerca de la QE.^{19,20}

Una ETS de la AHRQ (siglas del inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) acerca de las terapias locales para los HC irresecables (2013) y otra acerca de las metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal (2012), consideran que la evidencia existente para ambas tecnologías es insuficiente para emitir recomendaciones.^{21,22}

Una ETS del CADTH (siglas del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de 2011, afirma que la RE con microesferas parece ser una técnica eficiente y segura para los pacientes con tumores primarios y secundarios del hígado, aunque se desconoce si es superior a la QE en términos de sobrevida.²³

Políticas de cobertura

Las políticas de cobertura de financiadores de salud privados estadounidenses relevadas (Health Net, United Health Care, Cigna, Aetna, Anthem) cubren la RE con microesferas para HC no resecable, en HC puente al trasplante, metástasis no resecables de cáncer colorrectal y de tumores neuroendócrinos.²⁴⁻²⁸ Blue Cross Blue Shield Mississippi también lo cubre en metástasis hepáticas de melanomas y cáncer de mama.²⁹ En el caso de la QE con microesferas, las políticas de cobertura relevadas la consideran experimental (Aetna, Athem y Health Net).^{23,30,31} No se encontraron políticas de cobertura de Argentina, Brasil, ni Uruguay.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for livermetastases (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(4):1- 31.
2. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Argentina Globocan: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed 04 30 2016.
3. Kuei A, Saab S, Cho S, Kee S, Lee E. Effects of Yttrium-90 selective internal radiation therapy on non-conventional liver tumors. *World J Gastroenterol* 2015;21(21):8271-8283.
4. Devcic Z, Rosenberg J, Braat A, Techasith T, Banerjee A, Sze D, Lam M. The Efficacy of Hepatic 90Y Resin Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2014;55: 1404- 1410.
5. Loveman E, Jones J, Clegg AJ, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. Jan 2014;18(7):vii-viii, 1-283.
6. de Baere T, Arai Y, Lencioni R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovascular and interventional radiology*. Mar 2016;39(3):334-343.
7. Zacharias A, Jayakrishnan T, Rajeev R, Rilling W, Thomas J, George B, Johnston F, T. Gamblin C, Turaga K. Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *Plos One*. 2015.
8. Richardson A, Laurence J, W Vincent. Transarterial Chemoembolization with Irinotecan Beads in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1209- 1217.
9. Huang K, Zhou Q, Wang R, Cheng D, Ma Y. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014;29:920-925.
10. Lau W, Lai E, Leung T. Current role of selective internal irradiation with yttrium-90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Int. J. Radiation Oncology Biol*. 2011;81(2):460- 467.
11. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology*. Apr 2015;38(2):352-360.
12. El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Feb 2015;35(2):627-635.
13. Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Mar 2015;35(3):1036-1047.
14. Colon Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 2. 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed 05 03 2016.
15. Rectal Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 2. 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed 05 03 2016.
16. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(Supplement 3):iii1- iii9.
17. Hepatobiliary cancer. Clinical Practice Guidelines (NCCN Guidelines). Versión 1. 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed 05 03 2016.
18. Utilización de Quimioembolización con DC Beads con carga de Irinotecan como Tratamiento de las Metástasis Hepáticas del Carcinoma Colorrectal Irresecables. Superintendencia de Servicios de Salud. Mnisterio de Salud Presidencia de la Nación 2010: <http://www.sssalud.gov.ar/tecbio/informestecnicos/quimioembolizacion.pdf>. Accessed 04 30 2016.
19. SIR-Spheres for treating inoperable hepatocellular carcinoma. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/mib63>. Accessed 05 03 2016.
20. TheraSphere for treating operable and inoperable hepatocellular carcinoma. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/mib62>. Accessed 05 03 2016.
21. Local Therapies for Unresectable Primary. Hepatocellular Carcinoma. Agency for Healthcare Research and Quality 2013:

- <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/360/1511/liver-cancer-unresectable-executive-130524.pdf>. Accessed 04 30 2016.
22. Local Hepatic Therapies for Metastases to the Liver From Unresectable Colorectal Cancer. Agency for Healthcare Research and Quality 2012: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/359/1354/CER93_ColonCancer_ExecutivesSummary_20121207.pdf. Accessed 04 30 2016.
 23. Yttrium-90 Microspheres for Cancer Patients with Primary or Secondary Liver Tumors: Clinical and Cost-Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2011: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/june-2011/RB0369_Yttrium-90_Microspheres_Final.pdf. Accessed 04 30 2016.
 24. Selective Internal Radiation Therapy (e.g., TheraSphere, Sir-Sphere). Policy Number: NMP393. Updated: 07 2015 Health Net: <https://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/policies/SelectiveInternalRadiationTherapy.pdf>. Accessed 04 30 2016.
 25. Implantable beta-emitting microspheres for treatment of malignant tumors. Policy Number: 2016T0445M. Effective Date: 01 01 2016. United Health Care: https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Implant_Beta_Microsph_Tx_Malig_Tum.pdf. Accessed 04 30 2016.
 26. Radioembolization with Yttrium-90 (90Y) Microspheres. Policy Number: 0081. Effective date: 5 15 2012. Cigna Medical Coverage Policy: http://s-rm3.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/coverage_positions/mm_0081_coveragepositioncriteria_selective_internal_radiation_therapy.pdf. Accessed 04 30 2016.
 27. Liver and Other Neoplasms - Treatment Approaches. Policy Number: 0268. Last Review: 04 15 2016. Aetna: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0268.html. Accessed 04 30 2016.
 28. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) of Primary or Metastatic Liver Tumors. Policy Number: THER-RAD.00006. Effective date: 05 01 2016. Anthem: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a050549.htm. Accessed 04 30 2016.
 29. Radioembolization for Primary and Metastatic Tumors of the Liver. 2016. BlueCross BlueShield of Mississippi: https://www.bcbsms.com/index.php?q=provider-medical-policy-search.html&action=viewPolicy&path=%2Fpolicy%2Femed%2FSelective_Internal_Radiation_Therapy.html. Accessed 04 30 2016.
 30. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) and Transcatheter Arterial Embolization (TAE) for Treating Primary or Metastatic Liver Tumors. Policy Number: RAD.00011. Last Review Date: 07 05 2015. Anthem: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a053250.htm. Accessed 04 30 2016.
 31. Transcatheter Arterial Chemoembolization for Liver Cancer. Policy Number: NMP345. December 2015. Health Net: <https://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/policies/TranscatheterArterialChemoembolization.pdf>. Accessed 04 30 2016.