

Bijlage D

Deelrapportage voor wekedelensarcomen

**Cijfers over de oncologische zorg in Nederland;
een globale verkenning van de verdeling en variatie van de oncologische
zorg tussen verschillende type ziekenhuizen in Nederland**

BIJLAGE BEHOREND BIJ HET SIGNALERINGSRAPPORT
'KWALITEIT VAN KANKERZORG IN NEDERLAND;
VOORTGANG EN BLIK OP DE TOEKOMST'



OPGESTELD IN OPDRACHT VAN
DE WERKGROEP 'KWALITEIT VAN KANKERZORG'
VAN DE SIGNALERINGSKOMMISSIE KANKER VAN KWF KANKERBESTRIJDING

Bijlage D

Deelrapportage voor wekedelensarcomen

Tumorspecifieke begeleidingsgroep wekedelensarcomen

Coördinator: Prof. dr. H.J. Hoekstra, chirurg-oncoloog, UMCG, Groningen
Onderzoeker: Drs. V.K.Y. Ho, onderzoeker, IKNL, Utrecht
Experts: Prof. dr. A.J.H. Suurmeijer, patholoog, UMCG, Groningen
Dr. C.S.P. van Rijswijk, radioloog, LUMC, Leiden
Prof. dr. W.T.A. van der Graaf, internist-oncoloog, Radboudumc, Nijmegen
Dr. R.L.M. Haas, radiotherapeut-oncoloog, NKI-AVL, Amsterdam
Prof. dr. C. Verhoef, chirurg-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
Drs. B.G.H. Bongers, arts, MMC

Inhoudsopgave

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Inleiding en vraagstelling | 6 |
| 1.1 | Vraagstelling | 6 |
| 2 | Methoden | 7 |
| 2.1 | Informatiebronnen/gebruikte gegevens | 7 |
| 2.2 | Uitvoering | 7 |
| 2.3 | Patiëntselectie | 7 |
| 2.4 | Indeling ziekenhuizen | 8 |
| 2.5 | Behandeling | 8 |
| 2.6 | Diagnostiek | 8 |
| 2.7 | Stadiumdeling | 9 |
| 2.8 | Uitkomstindicatoren | 10 |
| 3 | Resultaten | 11 |
| 3.1 | Algemeen | 11 |
| 3.2 | Epidemiologie | 11 |
| 3.3 | Patiëntenpopulatie | 13 |
| 3.4 | Verdeling operaties over de ziekenhuizen | 15 |
| 3.5 | Diagnostiek | 17 |
| 3.6 | Behandeling | 22 |
| 4 | Relevante ontwikkelingen in diagnostiek en behandeling | 27 |
| 4.1 | Radiodiagnostiek / nucleaire beeldvorming | 27 |
| 4.1.1 | Therapie-evaluatie | 27 |
| 4.1.2 | Beeldvorming van recidieven en metastasen | 28 |
| 4.2 | Pathologie | 28 |
| 4.3 | Chirurgie | 28 |
| 4.4 | Radiotherapie | 28 |
| 4.4.1 | Sarcomen van de ledemaat | 29 |
| 4.4.2 | Retroperitoneaal sarcoom | 29 |
| 4.4.3 | Chemoradiatie | 29 |
| 4.4.4 | Bestraling met bijzondere toestellen | 30 |
| 4.5 | Systeembehandeling | 30 |
| 5 | Patiëntperspectief | 32 |
| 6 | Conclusies | 33 |
| 7 | Referenties | 34 |

1 Inleiding en vraagstelling

In 2010 heeft KWF Kankerbestrijding het signaleringsrapport Kwaliteit van kankerzorg in Nederland van de Signaleringscommissie Kanker (SCK) uitgebracht. Onderdeel van dit rapport was een veldonderzoek waarin voor vier veelvoorkomende tumorsoorten de verdeling van de oncologische zorg over de verschillende typen ziekenhuizen in Nederland, met verschillende infrastructurele kenmerken is beschreven. Het betrof een eerste exploratie van verschillen in de verdeling van de oncologische zorg naar type ziekenhuis in Nederland op basis van gegevens van Prismant en de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).

In 2012 is de verantwoordelijke SCK-werkgroep Kwaliteit van kankerzorg een vervolgstudie gestart. Onderdeel van deze vervolgstudie was een veldonderzoek voor een nieuwe selectie van tumoren. De selectie van deze tumorsoorten is gemaakt aan de hand van een aantal criteria. Het betreft tumorsoorten waar volgens de SCK-werkgroep in meer of mindere mate voor geldt dat: 1) er weinig bekend is in de literatuur over variatie in kwaliteit van zorg tussen ziekenhuizen of zorgverleners; 2) er geen of weinig initiatieven voor kwaliteitsverbetering ondernomen zijn; 3) er nauwelijks centralisatie heeft plaatsgevonden; 4) er verwacht mag worden dat er kwaliteitsverbetering te realiseren is.

Op basis van deze criteria zijn de volgende vormen van kanker geselecteerd:

- Schildklierkanker
- Weke delen sarcomen
- Hematologische maligniteiten:
 - Hodgkin lymfoom
 - Diffuus grootcellig B-cellymfoom
 - AML
- Prostaatkanker.

De analyses zijn uitgevoerd voor de periode 2006-2011.

Voor elke tumorsoort is een aparte deelrapportage opgesteld. Deze deelrapportage betreft de resultaten voor sarcomen.

1.1 Vraagstelling

Het doel van de inventarisatie is te komen tot meer inzicht verdeling en variatie van oncologische zorg tussen verschillende typen ziekenhuizen in Nederland voor minder voorkomende vormen van kanker en prostaat kanker.

De onderzoeksvragen hierbij waren:

- 1 Hoe is de oncologische zorg verdeeld tussen ziekenhuizen met verschillende infrastructurele kenmerken?
- 2 Zijn er tussen verschillende typen ziekenhuizen verschillen wat betreft type patiënten (leeftijd, geslacht, tumorstadium)?
- 3 Zijn er tussen verschillende typen ziekenhuizen verschillen wat betreft de behandeling (bijv. gebruik van adjuvante behandelingen), rekening houdend met tumorstadium en leeftijdsgroep?
- 4 Zijn er verschillen in de verdeling van oncologische zorg tussen regio's?
- 5 Zijn er verschillen in uitkomst van oncologische zorg tussen ziekenhuizen (van diagnose en behandeling) en regio's?
- 6 Welke veranderingen in verwijspatronen zijn er opgetreden in de afgelopen jaren (per type kanker)?

2 Methoden

2.1 Informatiebronnen/gebruikte gegevens

Voor de studie werd gebruik gemaakt van de NKR van Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). De NKR (uitgevoerd door IKNL en IKZ) beschikt over data op patiënt- en ziekenhuisniveau met betrekking tot diagnose (histologie en stadiering) en behandeling. Deze data worden handmatig en op uniforme wijze verzameld door daartoe opgeleide registratiemedewerkers in alle ziekenhuizen. Aangezien voor deze studie alleen reeds in de NKR beschikbare gegevens gebruikt zijn, was de keuze van indicatoren beperkt. Beperkingen worden gezien in de uitgebreidheid van de gegevens over de (chirurgische) behandeling, het pathologisch onderzoek, het al dan niet registreren van verwijzingen (afhankelijk van de regio) en het feit dat informatie over co-morbiditeit slechts gedeeltelijk beschikbaar is. Daar de NKR louter initiële behandelingen registreert (uitgevoerde behandelingen op basis van het behandelplan dat opgesteld is na diagnosestelling) zijn geen gegevens over behandelingen bij recidivering of tumorprogressie beschikbaar. Ook behandelingen die alsnog na een langere periode van aanvankelijk afwachtend beleid worden ingezet zijn niet geregistreerd.

Indeling naar type ziekenhuis heeft plaatsgevonden op basis van de expert panels.

2.2 Uitvoering

Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de SCK-werkgroep Kwaliteit van kankerzorg. Voor elk van de te bestuderen tumoren is een tumorspecifieke begeleidingsgroep ingesteld bestaande uit een aantal clinici en een onderzoeker vanuit IKNL. De coördinator van de tumorspecifieke begeleidingsgroep was ook lid van de SCK-werkgroep. Voor een optimale interpretatie van de verkregen gegevens vond frequent overleg plaats tussen de onderzoekers van IKNL en de clinici in de tumorspecifieke begeleidingsgroepen. De clinici koppelen de resultaten terug naar hun achterban.

2.3 Patiëntselectie

Voor de analyse werden de geanonimiseerde gegevens van alle patiënten in Nederland gebruikt bij wie tussen 2006 en 2011 de diagnose kanker werd gesteld voor sarcomen.

Voor overzichten op ziekenhuisniveau voor wat betreft volume zijn de ziekenhuizen in de IKZ-regio uitgesloten omdat de gegevens over het jaar 2011 niet compleet waren.

De volgende patiënten werden bij sarcomen opgenomen:

- Incidentiejaar: voor de analyses op diagnostiek en behandeling van weke-delen sarcomen is uitgegaan van de jaren 2006-2011 waarin patiënten werden gediagnosticeerd. De diagnose betreft in eerste instantie de pathologische bevestiging, aangevuld met klinisch bevestigde tumoren.
- Leeftijd: patiënten die 18 jaar of ouder waren ten tijde van diagnose (pathologische bevestiging).
- Histologie en lokalisatie: onder weke-delen sarcomen zijn de niet-epitheliale maligne tumoren in de weke-delen gerekend (C38.1–2, C38.8, C48.0–2, C48.8, C49.0–9), inclusief tumoren van het perifere zenuwstelsel (C47.0–9). Voor de selectie en classificatie op morfologische subtypen: zie Tabel 1.

De volgende patiënten werden bij sarcomen uitgesloten:

- Verblijfplaats: patiënten woonachtig of behandeld in het buitenland.
- Toevalsbevindingen: tumoren ontdekt als toevalsbevinding bij obductie.
- Histologie en lokalisatie: voor alle analyses zijn niet-epitheliale tumoren van specifieke organen geëxcludeerd, waaronder de tractus digestivus (de gastro-intestinale stromatumor of GIST), de mamma (phylloidestumor), de long (mesothelioom) en de huid (dermatofibrosaroom). Ook zijn het uterusaroom en het Kaposi-saroom uit dit rapport gelaten.

2.4 Indeling ziekenhuizen

Indeling van de ziekenhuizen vond plaats op basis van de gegevens van de websites van ziekenhuizen en de expertgroepen. In navolging van de door SONCOS gestelde volumenorm maken de analyses, waar relevant, onderscheid tussen ziekenhuizen waarvan de afdeling Heelkunde jaarlijks tien nieuwe sarcoompatiënten chirurgisch behandelt, en ziekenhuizen waarbij dit aantal niet wordt gehaald. Het volume is hierbij berekend als het gemiddelde over de analyseperiode.

Voor het bepalen van het gemiddelde jaarvolume werd de gehele periode genomen. Voor fusieziekenhuizen werd 2010 als ijkjaar gehanteerd. Indien de fusie in 2010 of eerder had plaatsgevonden werden de ziekenhuizen als één ziekenhuis geanalyseerd.

Bij de beoordeling van het type dan wel volume van een ziekenhuis werd uitgegaan van het ziekenhuis van eerste diagnose en niet van het ziekenhuis waar de behandeling is gegeven. Indien patiënten (terecht) worden doorverwezen kan dit immers gezien worden als een kwaliteitskenmerk van het verwijzend ziekenhuis.

Bij analyses met betrekking tot een specifieke behandeling dan wel de postoperatieve mortaliteit werd uitgegaan van het ziekenhuis van behandeling.

2.5 Behandeling

De in de studieperiode geldende behandelingsrichtlijnen werden als uitgangspunt voor de analyses genomen (www.oncoline.nl). (1) Een ruime lokale resectie vormt de standaardbehandeling van weke-delen sarcomen. Bij een marginale resectie of een microscopisch niet-radical resectie (R1) is er een indicatie tot aanvullende radiotherapie. Wanneer er sprake is van een macroscopische niet-radical resectie (R2) is er indicatie tot een re-resectie. Bij minder dan een tiende van de patiënten met een weke-delen sarcoom is re-resectie niet mogelijk en bestaat, in het geval van een sarcoom in een ledemaat, een indicatie voor een amputatie (overigens kan van een deel van deze patiënten de ledematen alsnog gespaard blijven na een zogenaamde ledemaatperfusie).

Ook bij retroperitoneale sarcomen (die vaak pas in een vergevorderd stadium worden gediagnosticeerd, is een chirurgische resectie de enige curatieve behandeling, maar het risico op recidivering groot. Aanvullende radiotherapie gaat hier gepaard met een hoge morbiditeit, en draagt niet bij aan een verbeterde overleving.

2.6 Diagnostiek

De analyses met betrekking tot de diagnostiek richten zich op de pathologische diagnose van weke-delen sarcomen, en met name de verslaglegging hiervan. Indien adequaat opgesteld verschaft het pathologieverslag de betrokken behandelaars essentiële informatie voor de keuze van het verdere beleid. Het risico op een lokaal recidief hangt bijvoorbeeld af van het histologisch subtype, de tumorgraad en de chirurgische resectiemarges. In de landelijke richtlijn (revisie 2011)(1) zijn daarom expliciet de onderdelen benoemd die in het verslag vermeld moeten staan:

- De aard van de ingreep (naaldbiopsie, incisiebiopsie).
- De lokalisatie van de tumor, zoals op de aanvraag vermeld.
- Classificatie volgens de meest recente versie van de WHO.
- Gradering volgens FNCLCC(2).
- De maximale tumordiameter.
- Effecten van voorbehandeling.
- De relatie met of doorgroei in omgevende weefsels.
- De afstand tot dichtstbijzijnde resectievlak, met vermelding van het resectievlak.
- De radicaliteit van resectie (R0, R1 of R2).

Met de gegevens in de NKR is een inschatting gemaakt van de volledigheid van verslaglegging van de radicaliteit, de tumorgraad alsmede de histologische subclassificatie van weke-delen sarcomen. De uitkomst hiervan geeft echter geen uitsluitel of de pathologische diagnostiek daadwerkelijk en adequaat is uitgevoerd. Verder kunnen mogelijke whoops-resecties worden onderscheiden wanneer de datum van pathologische diagnostiek overeenkomst met de datum van de chirurgische ingreep, al is het mogelijk dat in deze gevallen reeds verdenking op een weke-delen sarcoom bestond op basis van louter beeldvorming.

De NKR registreert weke-delen sarcomen op basis van de histopathologische diagnose in het ziekenhuis waar de biopsie is afgenomen. De initieel gesteld diagnose kan bij revisie door een 'expert patholoog' wordt bijgesteld, en indien revisie na registratie door de NKR plaatsvindt (ongeveer negen maanden na diagnosestelling) ontbreekt de definitieve diagnose. Mettertijd zal de NKR meer gegevens bevatten waarmee de kwaliteit van de totale diagnostische work-up beter in detail kan worden bekeken, met bijvoorbeeld medeneming van informatie uit de beeldvorming.

2.7 Stadiumindeling

Het ziektestadium werd ingedeeld op basis van de TNM-classificatie. In de analyses waarbij de keuze van de behandeling een rol speelt is steeds het klinische stadium gebruikt. Voor beoordeling van adequaat vervolgleid is het postchirurgisch stadium gehanteerd.

Weke-delen sarcomen zijn geassocieerd volgens de WHO-indeling van 2002(3) (tabel 2.1). Gedurende het laatste decennium vond daarnaast een herdefiniëring plaats van de tumortypes 'maligne fibreus histiocytoom' en 'ongedifferentieerd pleiomorf sarcoom'.

Tabel 2.1 indeling van weke-delen sarcomen volgens de WHO (2002)

| | |
|--|---------------------------|
| liposarcoma | |
| well differentiated liposarcoma | M8851 |
| dedifferentiated liposarcoma | M8858 |
| myxoid & round cell liposarcoma | M8852–M8853 |
| pleomorphic liposarcoma | M8854 |
| mixed-type liposarcoma | M8855 |
| liposarcoma nos | M8850 |
| fibrosarcoma | M8810–M8811, M8814, M8825 |
| MFH/undifferentiated pleiomorphic sarcoma | M8830 |
| leiomyosarcoma | M8890 |
| rhabdomyosarcoma | |
| (embryonal) rhabdomyosarcoma | M8910, M8912 |
| alveolar rhabdomyosarcoma | M8920 |
| pleomorphic rhabdomyosarcoma | M8901 |
| epithelioid haemangioendothelioma | M9133 |
| angiosarcoma | M9140 |
| synovial sarcoma | M9040 |
| MPNST | M9540 |
| other sarcoma | * |

* onder andere: glomus tumour (M8711), PNET/extraskelatal Ewing tumour (M9260, M9364, M9365), clear cell sarcoma of soft tissue (M9044), epithelioid sarcoma (M8804), desmoplastic small round cell tumour (M8806), extra-renal rhabdoid tumour (M8963) en sarcoma nos, inclusief M8990 (malignant mesenchymoma) en M8800 (intimal sarcoma)

De stadiumindeling is gebaseerd op de TNM-classificatie van de American Joint Committee on Cancer (AJCC) uit 2002(4) (met een aanpassing in 2011(5)). Voor de tumorgradering wordt de classificatie van de Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) aanbevolen.(2)

2.8 Uitkomstindicatoren

De follow-up van vitale status van alle patiënten werd verkregen via een koppeling met de Gemeentelijke Basisadministratie (GBA).

3 Resultaten

3.1 Algemeen

Kwaadaardige weke-delen tumoren, weke-delen sarcomen, vormen een heterogene groep van tumoren waarin meer dan 50 verschillende subtypes worden onderscheiden.(6) De presentatie en lokalisatie van weke-delen sarcomen is zeer divers. Bovendien behoren deze tumoren tot de zeldzame kankers. Gemiddeld diagnosticeert een huisarts slechts eens in de twintig jaar een kwaadaardige weke-delen tumor, terwijl een chirurg/orthopeed dit gemiddeld eens in de vier jaar doet. Metastasering vindt voornamelijk hematogeen en sporadisch lymfogeen plaats.

De diagnostiek en behandeling van deze weke-delen tumoren is complex en gaat gepaard met hoge kosten. Bij voorkeur omvat deze, naast uitgebreide preoperatieve (interventie) radiologie en moleculaire beeldvorming, in voorkomende gevallen centrale pathologiebeoordeling, en multidisciplinaire chirurgische en/of radiotherapeutisch en/of systemische behandeling. Tegelijkertijd bestaat weinig inzicht in de kwaliteit van de verleende zorg voor sarcoompatiënten, hoewel deze sinds 2003 is beschreven in de landelijke evidence-based richtlijn 'Weke-delen tumoren' (gereviseerd in 2011(1); zie www.oncoline.nl). Belangrijke onderdelen hiervan betreffen de diagnostische work-up van weke-delen sarcomen, de kwaliteit van de verslaglegging door de pathologie, alsmede de chirurgische behandeling van patiënten aangevuld met radiotherapie.

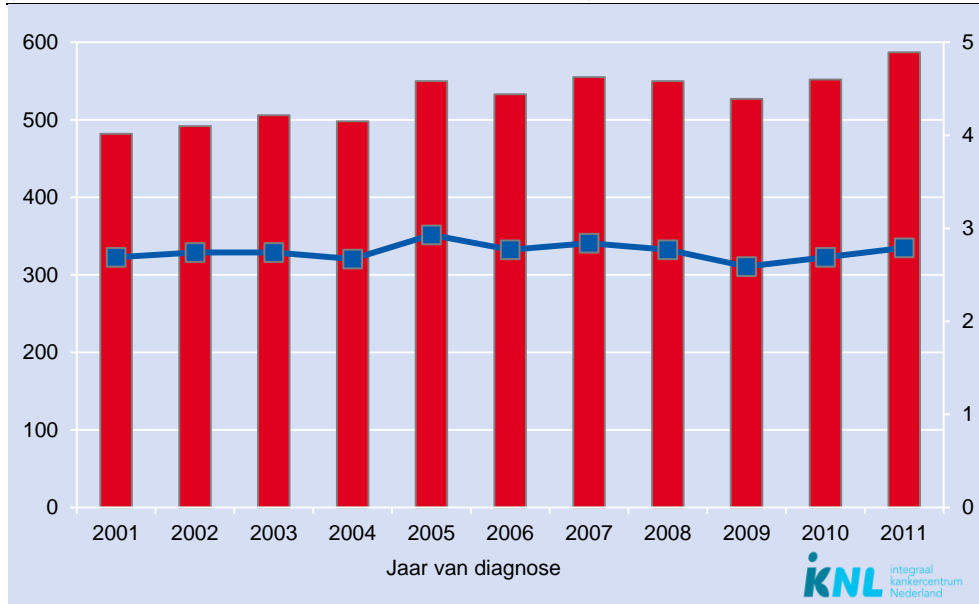
In de negentiger jaren werden de toenmalige richtlijnen voor de behandeling van weke-delen tumoren in Nederland niet goed gevolgd, met name in de kleinere ziekenhuizen.(7) Regionale initiatieven leidden tot een duidelijke verbetering in navolging in alle ziekenhuizen.(8) Een Europese studie van het European Connective Tissue Cancer Network (CONTICANET) toonde vervolgens aan dat richtlijn-'compliance' leidt tot een daadwerkelijke verbetering van zowel de ziektevrije als de specifieke ziektevrije overleving van patiënten met een weke-delen tumor. Het niet volgen van de richtlijnen ging gepaard met een verhoogd risico op een lokaal recidief (HR 5,4) alsmede een verminderde ziektevrije overleving (HR 4,05).(9)

Wat is de stand van zaken van de zorg voor sarcoompatiënten in Nederland? Er vigeren goede afspraken met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van bottumoren (met dank aan de Nederlandse Commissie voor Beentumoren), uitgevoerd in één van de vier erkende centra (AMC, LUMC, UMCG, UMC St Radboud).(10) Dit is in tegenstelling tot de diagnostiek en behandeling van weke-delen tumoren die in het merendeel van de ziekenhuizen in Nederland plaatsvinden. Naar verwachting zal hier binnen afzienbare tijd verandering in komen. Met de multidisciplinaire normering van de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS), gepubliceerd eind 2012 maar geïmplementeerd met ingang van 2014, worden ook voorwaarden aan instellingen gesteld voor wat betreft sarcoomzorg. Onderdeel van deze voorwaarden is een chirurgische volumennorm van tien nieuwe sarcoompatiënten die per jaar op de afdeling Heelkunde behandeling ondergaan (zie www.soncos.org). Overigens is het de vraag hoe strikt deze norm kan worden gehandhaafd, met name vanwege resecties van onverwacht verdachte sarcomen (de zogenaamde 'Whoops'-resecties).

3.2 Epidemiologie

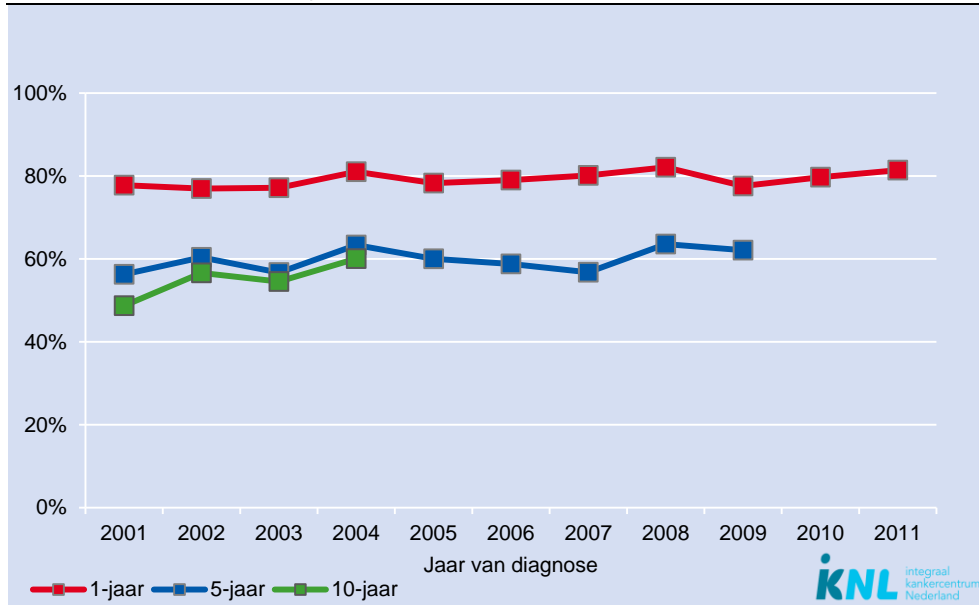
Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 500 weke-delen sarcomen gediagnosticeerd, met een lichte toename gedurende het afgelopen decennium. De leeftijdsgestandaardiseerde incidentie is echter niet veranderd (ongeveer 2.7 per 100.000 inwoners; zie grafiek 3.1). Samen maken zij ongeveer 1% uit van alle kwaadaardige tumoren bij volwassenen en 8% bij kinderen.

Grafiek 3.1 aantal nieuwe gevallen van weke-delen sarcomen per incidentiejaar in de periode 2001-2011, absoluut (blauw) alsmede gestandaardiseerd voor de leeftijdsopbouw van de Europese bevolking (rood)

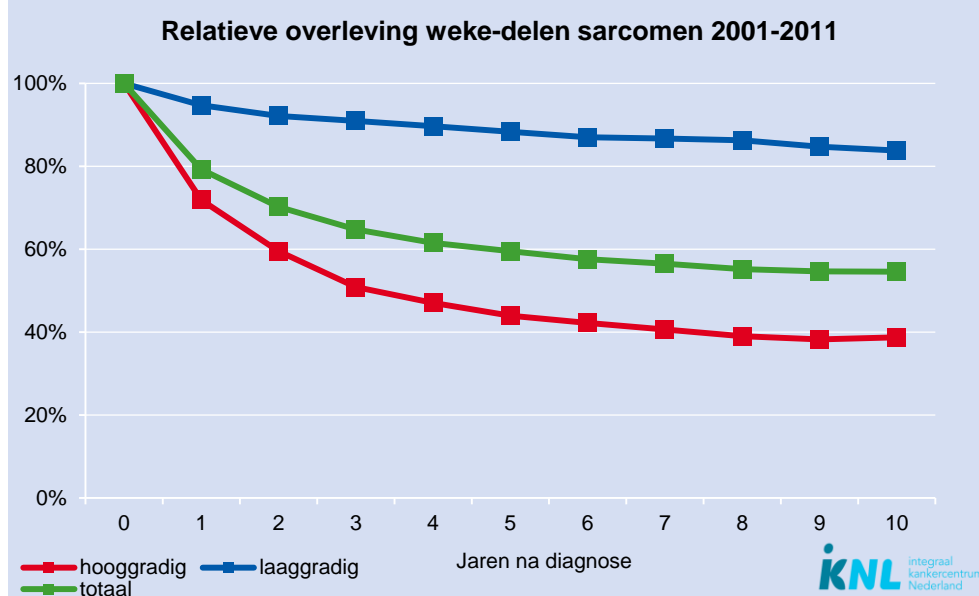


Ook de overleving van patiënten met een weke-delen sarcoom is niet noemenswaardig veranderd. Al enige tijd blijft de relatieve 5-jaarsoverleving voor alle weke-delen sarcomen samen ongeveer 60% (grafiek 3.2) gelijk, waarbij patiënten met een laaggradige tumor vanzelfsprekend een betere overleving hebben (88%) dan patiënten met een hooggradige tumor (44%); grafiek 3.3).

Grafiek 3.2 relatieve 1-, 5-, en 10-jaarsoverleving van patiënten met een weke-delen sarcoom in de periode 2001-2011



Grafiek 3.3 relatieve overleving van patiënten met een laaggradig respectievelijk een hooggradig weke-delen sarcoom in de periode 2001-2011



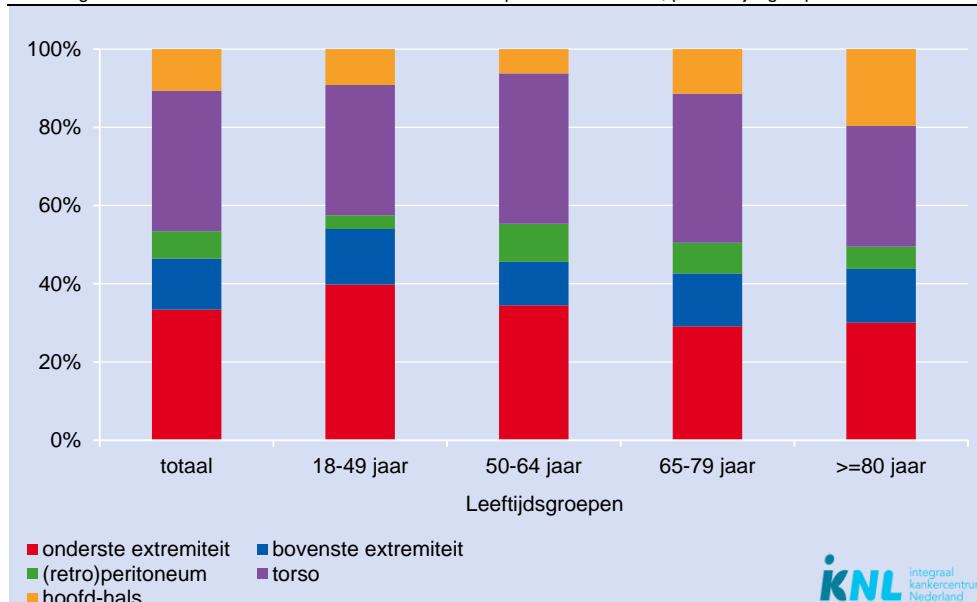
3.3 Patiëntenpopulatie

De meeste weke-delen sarcomen kwamen voor op de romp (43% inclusief de sarcomen in het (retro)peritoneum), gevolgd door de onderste extremiteiten (33%; zie grafiek 3.4). Hierna volgden de bovenste extremiteiten (14%) en het hoofd-halsgebied (11%).

Van alle patiënten met een weke-delen sarcoom was ruim 45% 65 jaar of ouder, terwijl ruim 15% ouder was dan 80 jaar. Tussen leeftijdsgroepen bestonden verschillen in sarcoomlocatie: zo werd bij jongere patiënten (18-49 jaar) vaker een sarcoom in de benen aangetroffen. Oudere patiënten (≥ 80 jaar) daarentegen hadden vaker te maken met een sarcoom in het hoofd-halsgebied.

Grafiek 3.4

Verdeling van weke-delen sarcomen over het lichaam in de periode 2006-2011, per leeftijdsgroep



De meest voorkomende tumortypes waren leiomyosaroom (21%), liposaroom (20%) en fibrosaroom (11%; zie tabel 3.1). Weke-delen sarcomen kwamen iets vaker bij mannen (55%) voor dan bij vrouwen (45%). Dit gold voor de meeste sarcoomtypes, maar bijvoorbeeld niet voor de epithelioïde haemangioendotheliomen en angiosarcomen.

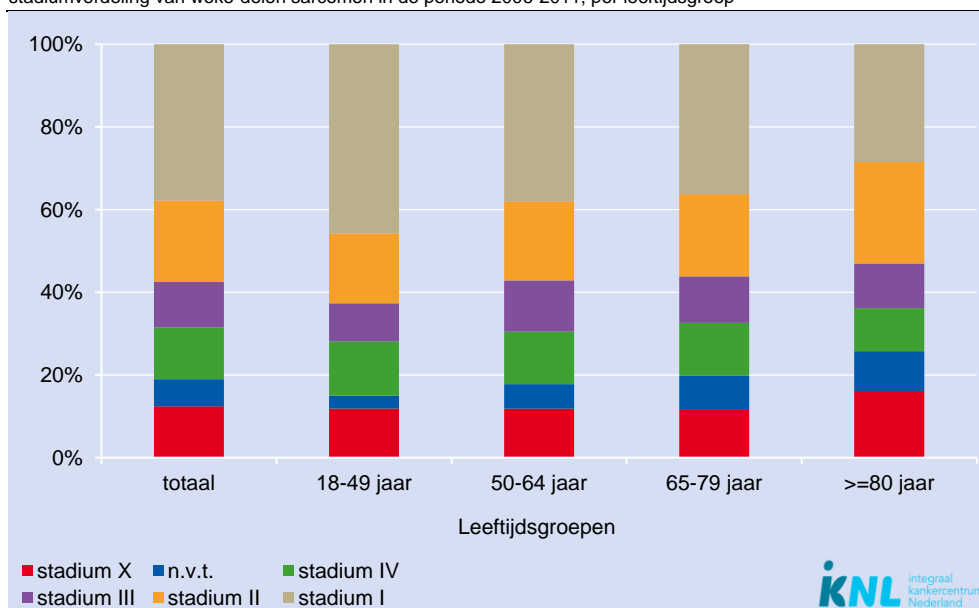
Tabel 3.1

aantallen weke-delen sarcomen naar subtype in de periode 2006-2011, in totaal en per geslacht

| weke-delen sarcoom | n | % | n | % | n | % |
|--|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| liposarcoma | 651 | 20,1% | 387 | 59,4% | 264 | 40,6% |
| well differentiated liposarcoma | 177 | 5,5% | 99 | 55,9% | 78 | 44,1% |
| dedifferentiated liposarcoma | 136 | 4,2% | 80 | 58,8% | 56 | 41,2% |
| myxoid & round cell liposarcoma | 154 | 4,8% | 91 | 59,1% | 63 | 40,9% |
| pleomorphic liposarcoma | 49 | 1,5% | 29 | 59,2% | 20 | 40,8% |
| mixed-type liposarcoma | 17 | 0,5% | 10 | 58,8% | 7 | 41,2% |
| liposarcoma nos | 118 | 3,6% | 78 | 66,1% | 40 | 33,9% |
| fibrosarcoma | 368 | 11,4% | 205 | 55,7% | 163 | 44,3% |
| MFH/undifferentiated pleiomorphic sarcoma | 334 | 10,3% | 183 | 54,8% | 151 | 45,2% |
| leiomyosarcoma | 677 | 20,9% | 380 | 56,1% | 297 | 43,9% |
| rhabdomyosarcoma | 105 | 16,5% | 66 | 62,9% | 39 | 37,1% |
| (embryonal) rhabdomyosarcoma | 40 | 1,2% | 30 | 75,0% | 10 | 25,0% |
| alveolar rhabdomyosarcoma | 13 | 0,4% | 7 | 53,8% | 6 | 46,2% |
| pleomorphic rhabdomyosarcoma | 37 | 1,1% | 23 | 62,2% | 14 | 37,8% |
| epithelioid haemangioendothelioma | 15 | 0,5% | 6 | 40,0% | 9 | 60,0% |
| angiosarcoma | 192 | 5,9% | 61 | 31,8% | 131 | 68,2% |
| synovial sarcoma | 110 | 3,4% | 60 | 54,5% | 50 | 45,5% |
| MPNST | 162 | 5,0% | 92 | 56,8% | 70 | 43,2% |
| other sarcoma | 635 | 19,6% | 348 | 54,8% | 287 | 45,2% |
| totaal | 3234 | 100% | 1782 | 55,1% | 1452 | 44,9% |

De meeste patiënten werden gediagnosticeerd met stadium I ziekte (38%; zie grafiek 3.5). Bij 12,5% van de weke-delen sarcomen was de ziekte bij initiële diagnose al gemetastaseerd naar de lymfeklieren of naar andere delen van het lichaam (stadium IV). De stadiumverdeling laat geen trend over de tijd zien. Wel lijken oudere patiënten (>= 80 jaar) vaker te maken te hebben met stadium II ziekte t.o.v. andere leeftijdsgroepen, en minder met stadium I en stadium IV. Ook het percentage sarcomen met een onbekend stadium is in deze groep iets groter.

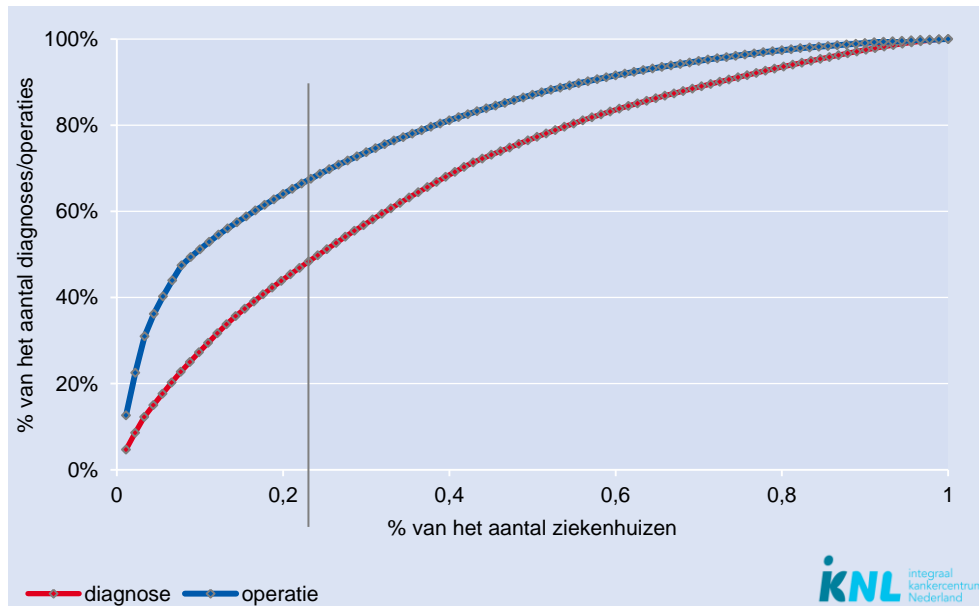
Grafiek 3.5 stadiumverdeling van weke-delen sarcomen in de periode 2006-2011, per leeftijdsgroep



3.4 Verdeling operaties over de ziekenhuizen

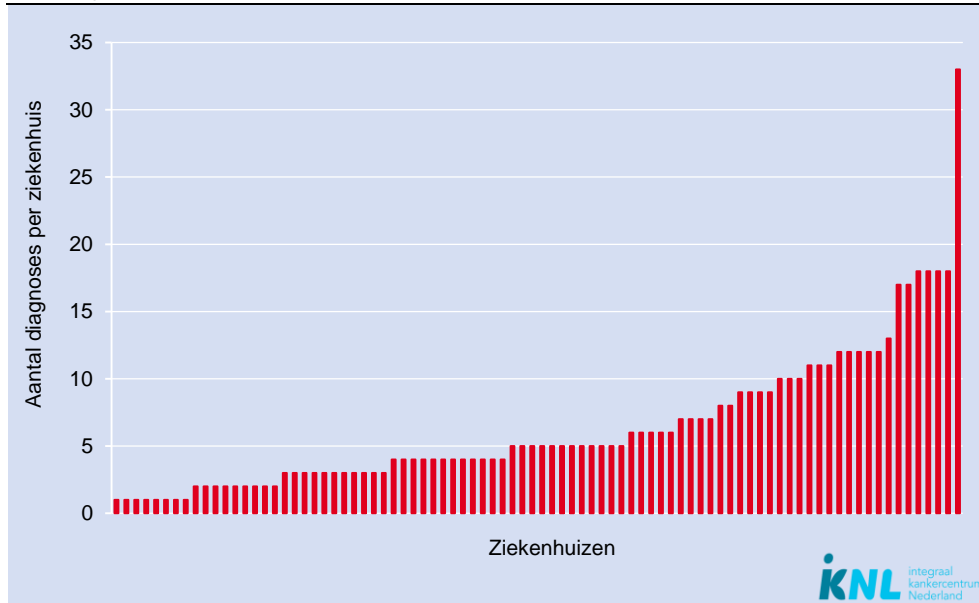
De zorg voor patiënten met een weke-delen sarcoom is nauwelijks geconcentreerd (grafiek 3.6). Met name de diagnose van weke-delen sarcomen vindt in veel ziekenhuizen plaats: over de periode 2006-2010 diagnosticeert 20% van de ziekenhuizen (n=18) iets meer dan 40% van alle tumoren (rode lijn; verder diagnosticeert een kwart van alle ziekenhuizen de helft van alle weke-delen sarcomen). Wat betreft chirurgische behandelingen op de afdelingen Heelkunde zijn enkele centra aan te wijzen die aanmerkelijk meer operaties uitvoeren dan andere ziekenhuizen, al is ook hier geen sprake van echte concentratie. Tijdens de periode 2006-2010 behandelde 10% van de ziekenhuizen (n=9) de helft van alle tumoren (blauwe lijn). Omgekeerd geldt dus dat de overige 50% van de operaties over 90% van de ziekenhuizen was verdeeld.

Grafiek 3.6 verdeling van het aantal diagnoses en operaties van weke-delen sarcomen over ziekenhuizen in de periode 2006-2010

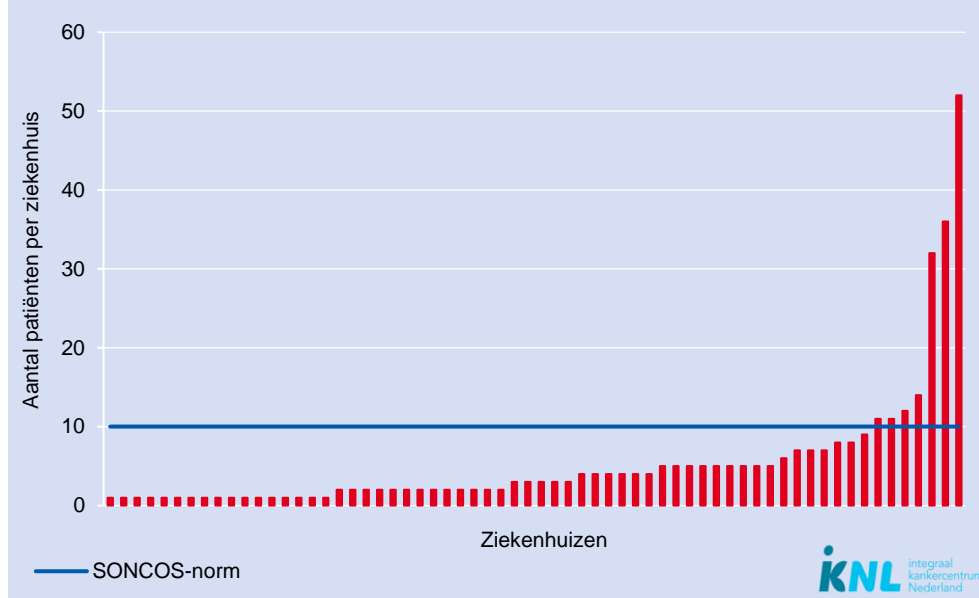


De absolute aantallen over het jaar 2010 laten hetzelfde beeld zien, zowel wat betreft de diagnose (grafiek 3.7) als de chirurgische behandeling op de afdeling Heelkunde (grafiek 3.8). Wat betreft de chirurgie is duidelijk dat weinig ziekenhuizen voldoen aan de door SONCOS gestelde volumenor van tien nieuwe sarcoompatiënten per jaar.

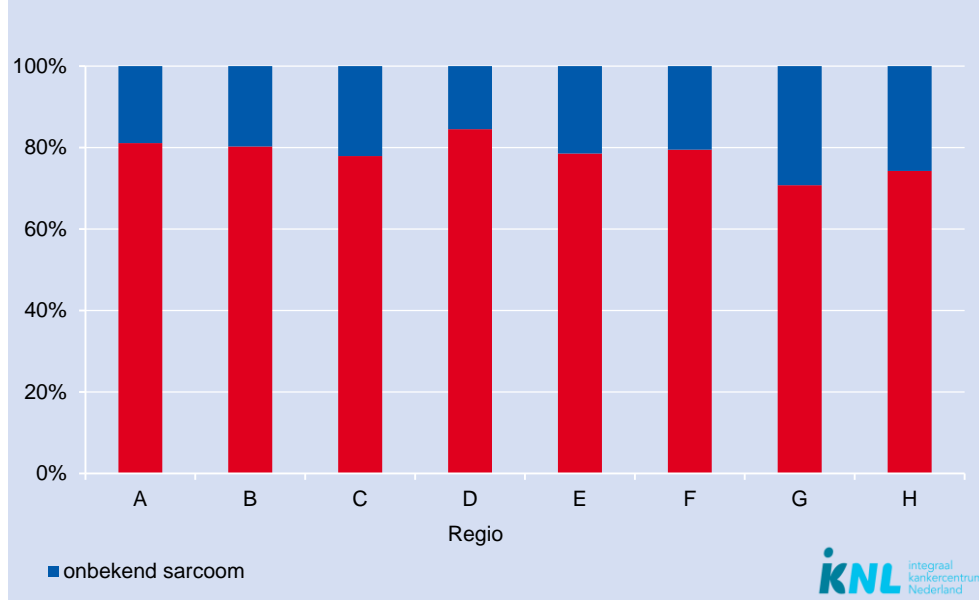
Grafiek 3.7 aantal diagnoses van weke-delen sarcomen over ziekenhuizen in 2010



Grafiek 3.8 aantal nieuwe patiënten met een weke-delen sarcoom behandeld op de afdeling Heelkunde over ziekenhuizen in 2010

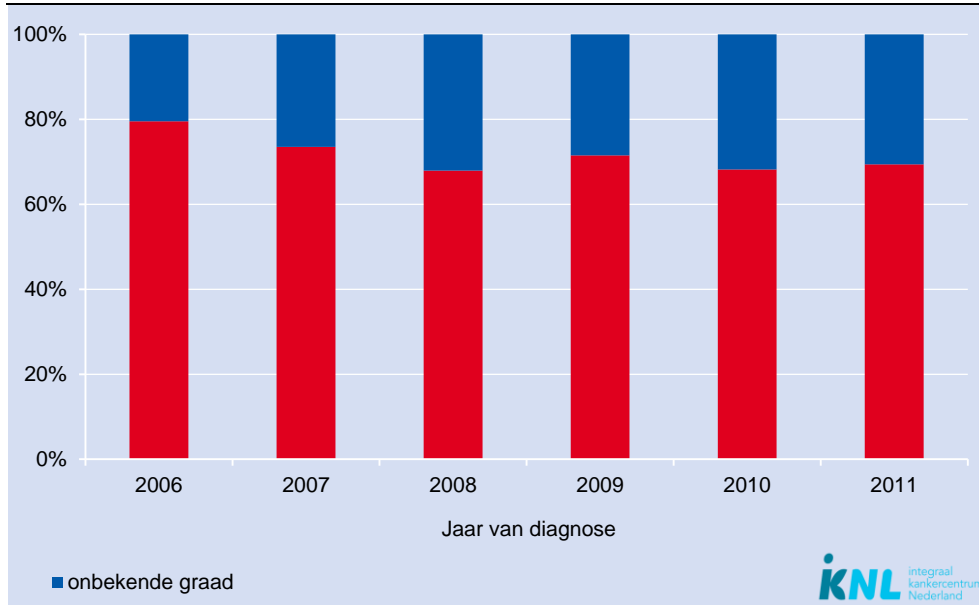


Grafiek 3.10 weke-delen sarcomen met een onbekend subtype per regio

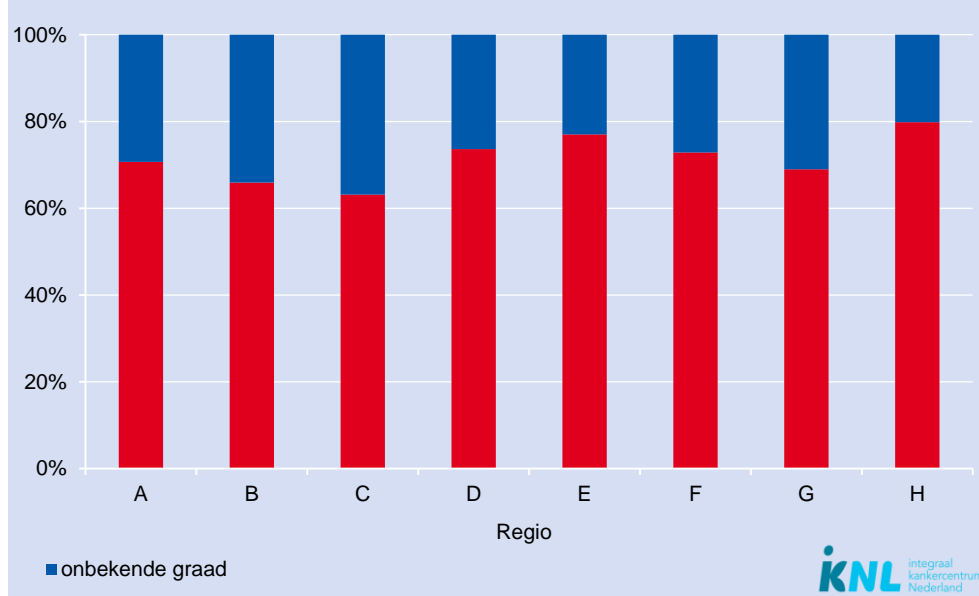


Wat betreft de maligniteitsgraad bleef deze van 28% van de liposarcomen, fibrosarcomen, leiomyosarcomen en synoviaal sarcomen onbekend, waarbij de proportie van deze tumoren met een onbekende graad steeg van 20% in 2006 tot 31% in 2011 (grafiek 3.11). Ook hier waren verschillen tussen de regio's zichtbaar, met een variatie van 20-37% (grafiek 3.12).

Grafiek 3.11 weke-delen sarcomen (liposarcoom, fibrosarcoom, leiomyosarcoom en synoviaal sarcoom) met een onbekende graad in de periode 2006-2011

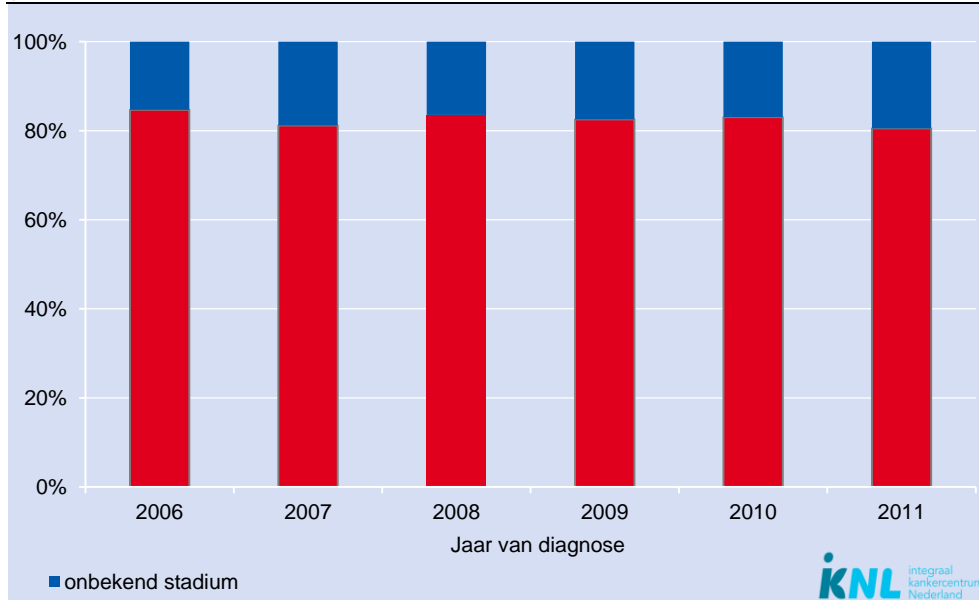


Grafiek 3.12 weke-delen sarcomen (liposarcoom, fibrosarcoom, leiomyosarcoom en synoviaal sarcoom) met een onbekende graad per regio



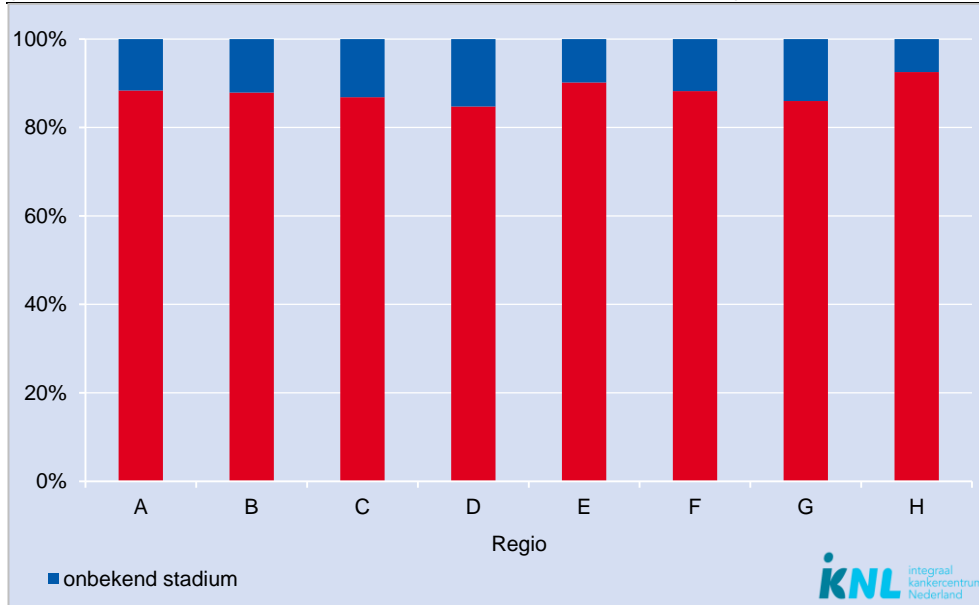
De gevonden verschillen in rapportage bleven ook aanwezig wanneer de analyse louter tot geopereerde patiënten werd beperkt. In deze groep bleek van 12% het stadium niet te achterhalen (onder andere door het ontbreken van de maligniteitsgraad; grafiek 3.13). Tussen de regio's varieerde dit percentage van 7% tot 15% (grafiek 3.14).

Grafiek 3.13 geopereerde patiënten met een weke-delen sarcoom met een onbekend stadium in de periode 2006-2011



Grafiek 3.14

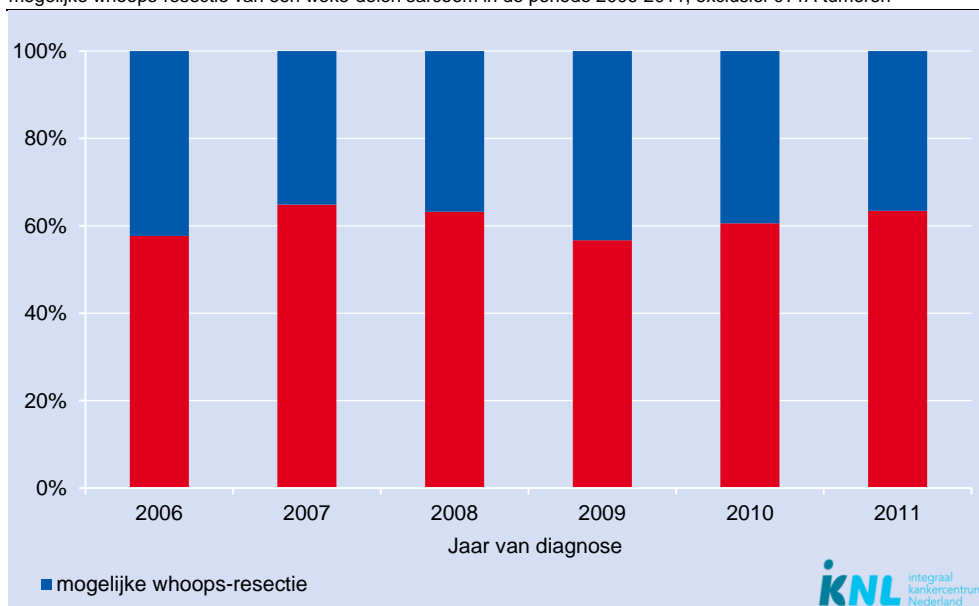
geopereerde patiënten met een weke-delen sarcoom met een onbekend stadium per regio



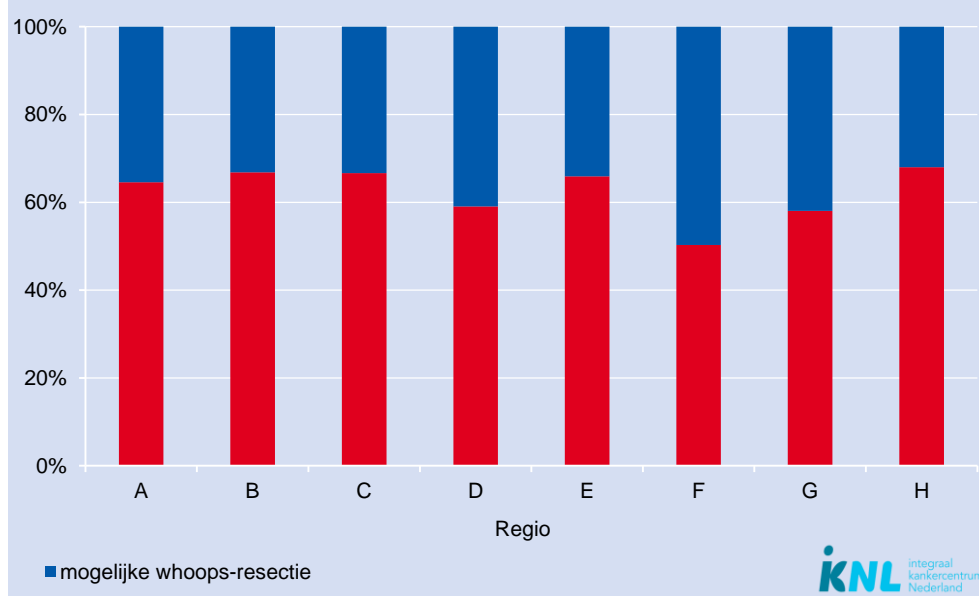
In bijna 40% van de weke-delen sarcomen is mogelijk sprake geweest van een whoops-resectie, d.w.z. van verwijdering van een tumor waarbij in tweede instantie de diagnose weke-delen sarcoom werd gesteld (dit is exclusief de kleine, oppervlakkige cT1A tumoren). Ook dit percentage lijkt in de loop der tijd niet veranderd (zie grafiek 3.15), en ook hier is sprake van variatie tussen de regio's (32%–50%; grafiek 3.16). Zoals beschreven onder de methoden is voor de identificatie van mogelijke whoops-resecties gekeken naar samenvallende kalenderdata van de eerste pathologische bevestiging en van de eerste chirurgische resectie. De vraag of deze gevallen daadwerkelijke whoops-procedures betrof, waarbij voorafgaande aan de ingreep geen verdenking op maligniteit bestond, kan met de beschikbare gegevens helaas niet worden beantwoord.

Grafiek 3.15

mogelijke whoops-resectie van een weke-delen sarcoom in de periode 2006-2011, exclusief cT1A tumoren

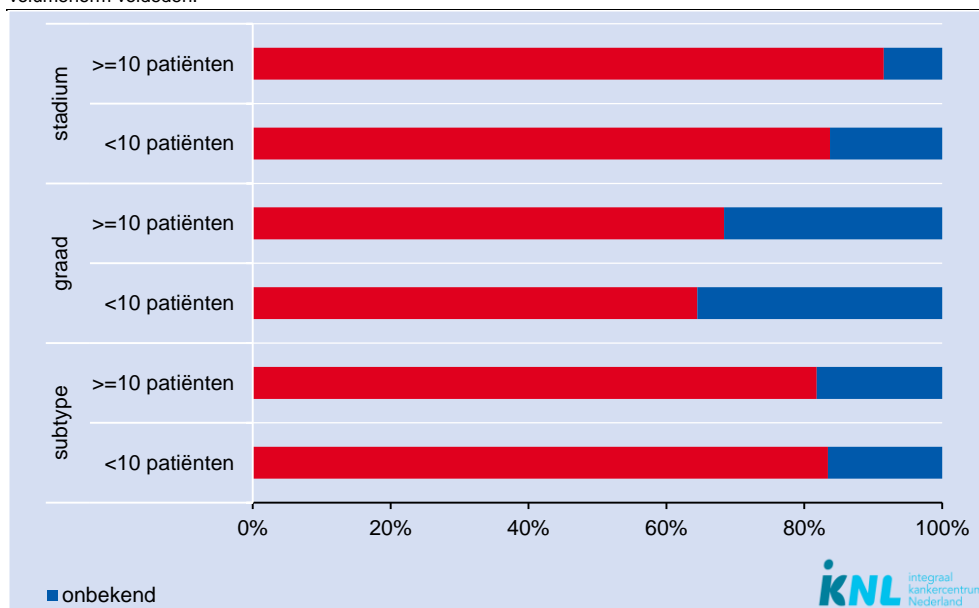


Grafiek 3.16 mogelijke whoops-resectie van geopereerde patiënten met een weke-delen sarcoom per regio



Met uitzondering van de histologische subtypering lijkt de pathologische diagnostiek beter te zijn vastgelegd in ziekenhuizen die jaarlijks meer dan tien nieuwe patiënten op de afdeling Heelkunde behandelen dan in ziekenhuizen die er jaarlijks minder dan tien opereren (volumenorm van SONCOS; grafiek 3.17). Zo is het percentage tumoren met een onbekende maligniteitsgraad in de eerste groep 32% terwijl dit in de tweede groep 36% is. Ook het percentage onbekend stadium is met respectievelijk 9% en 16% gunstiger in de grotere centra.

Grafiek 3.17 vermelding van het histologisch subtype, de maligniteitsgraad en het stadium bij geopereerde patiënten met een weke-delen sarcoom in ziekenhuizen die jaarlijks meer dan tien nieuwe patiënten op de afdeling Heelkunde behandelden t.o.v. ziekenhuizen die niet aan deze volumenor voldeden.



3.6 Behandeling

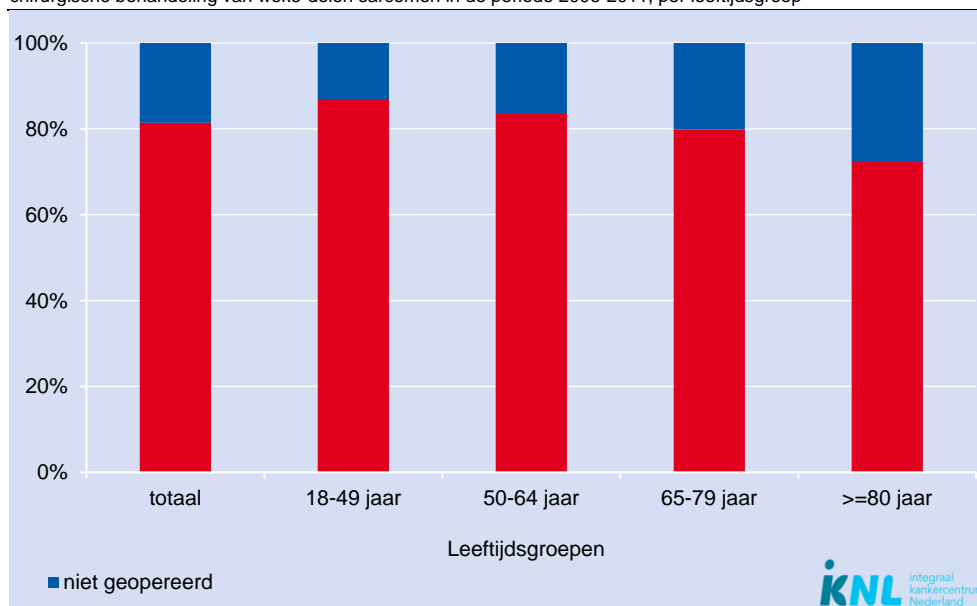
Het merendeel van de patiënten met een weke-delen sarcoom onderging chirurgische behandeling (81%), al dan niet aangevuld met radiotherapie of chemotherapie (tabel 3.2). Dit percentage lag voor de groep oudere patiënten (>=80 jaar) lager (72%) dan voor de jongere leeftijdsgroepen (83%; zie ook grafiek 3.18). Bij de oudere patiënten werd ook vaker afgezien van curatieve behandeling (in 19% van deze groep ten opzichte van 7% in de andere groepen).

Tabel 3.2 behandeling van weke-delen sarcomen in de periode 2006-2011

| primaire behandeling | n | % | n | % | n | % |
|---|-------------|--------------|-------------|--------------|------------|--------------|
| geen | 302 | 9,3% | 203 | 7,4% | 99 | 19,4% |
| chirurgie | 2633 | 81,4% | 2265 | 83,1% | 368 | 72,3% |
| alleen chirurgie | 1465 | 45,3% | 1208 | 44,3% | 257 | 50,5% |
| chirurgie + radiotherapie | 977 | 30,2% | 869 | 31,9% | 108 | 21,2% |
| chirurgie + radiotherapie + chemotherapie | 89 | 2,8% | 88 | 3,2% | 1 | 0,2% |
| chirurgie + chemotherapie | 102 | 3,2% | 100 | 3,7% | 2 | 0,4% |
| radiotherapie | 156 | 4,8% | 118 | 4,3% | 38 | 7,5% |
| alleen radiotherapie | 106 | 3,3% | 69 | 2,5% | 37 | 7,3% |
| radiotherapie + chemotherapie | 50 | 1,5% | 49 | 1,8% | 1 | 0,2% |
| chemotherapie | 143 | 4,4% | 139 | 5,1% | 4 | 0,8% |
| alleen chemotherapie | 143 | 4,4% | 139 | 5,1% | 4 | 0,8% |
| totaal | 3234 | 100% | 2725 | 100% | 509 | 100% |

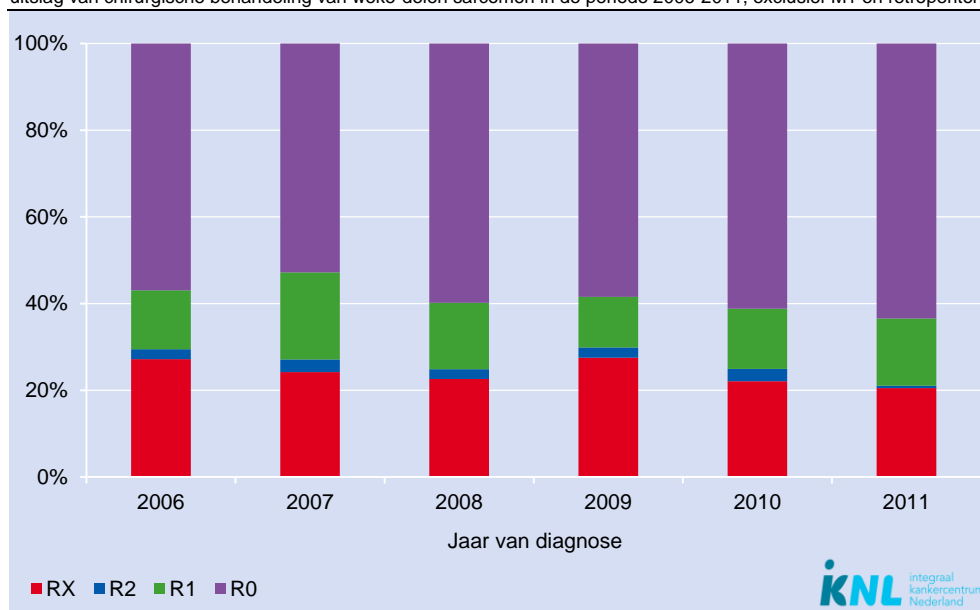
Overigens getuigt het weloverwogen afzien van behandeling in de meeste gevallen van goed klinisch handelen, met name wanneer het gaat om patiënten met vergevorderde ziekte waarvoor geen behandelopties meer beschikbaar zijn.

Grafiek 3.18 chirurgische behandeling van weke-delen sarcomen in de periode 2006-2011, per leeftijdsgroep

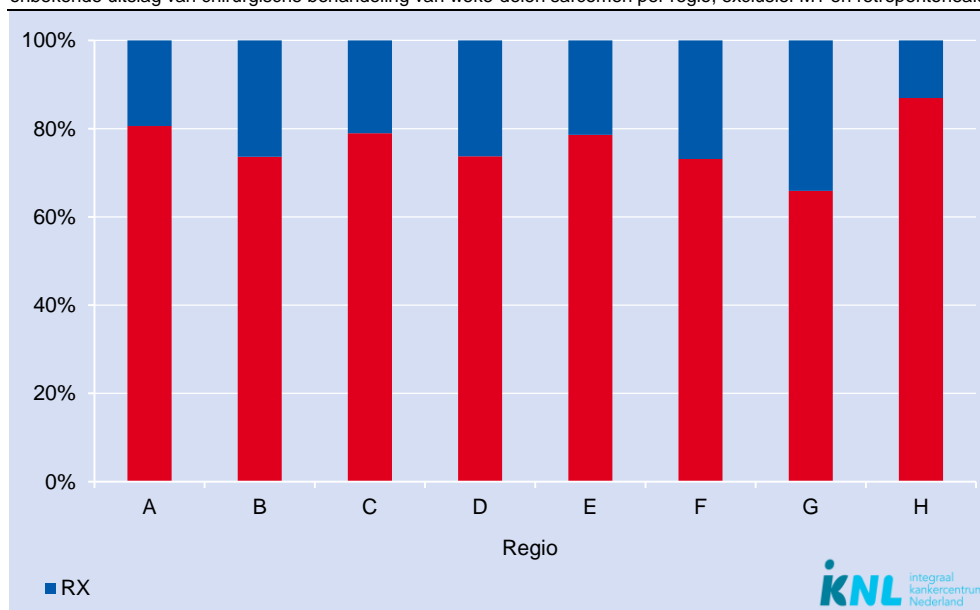


Bij de inzet van chirurgische behandeling is een radicale resectie (R0) het doel, maar met name voor (retro)peritoneale weke-delen sarcomen is dit niet altijd haalbaar. Indien microscopische ziekte in het operatiegebied is achtergebleven wordt gesproken van een R1-resectie. Een R2-resectie betreft de aanwezigheid van macroscopische ziekte. Over de periode 2006-2011 onderging 59% van de geopereerde patiënten (exclusief patiënten met een (retro)peritoneaal sarcoom en degenen met uitgezaaide ziekte) een radicale (R0) resectie (grafiek 3.19). Bij 15% was sprake van een R1-resectie, en bij 2% van een R2-resectie. Bij 24% van de geopereerde patiënten was de radicaliteit van de operatie niet te traceren, en dit percentage varieerde van 13% tot 34% tussen de verschillende regio's (grafiek 3.20).

Grafiek 3.19 uitslag van chirurgische behandeling van weke-delen sarcomen in de periode 2006-2011, exclusief M1 en retroperitoneale sarcomen

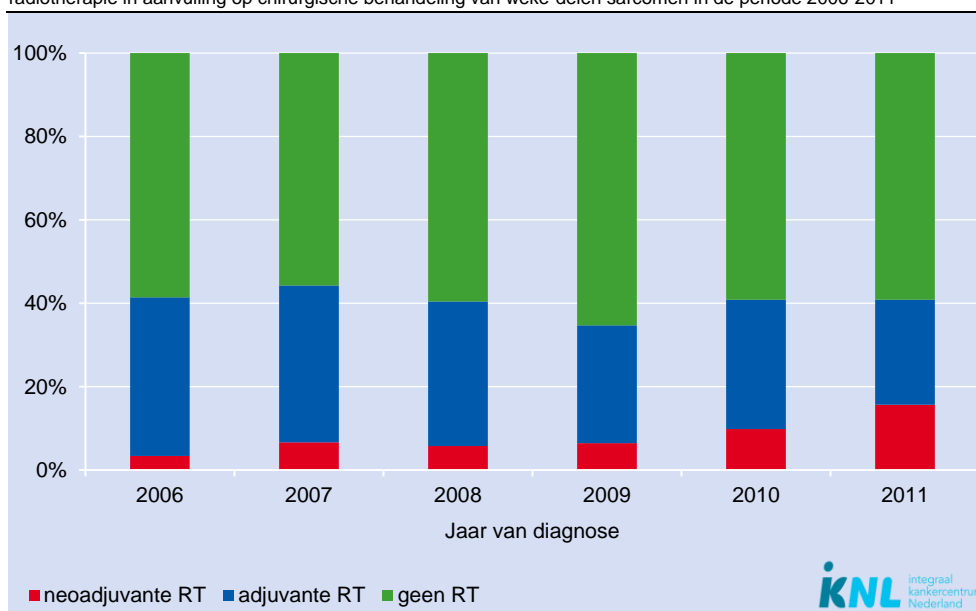


Grafiek 3.20 onbekende uitslag van chirurgische behandeling van weke-delen sarcomen per regio, exclusief M1 en retroperitoneale sarcomen

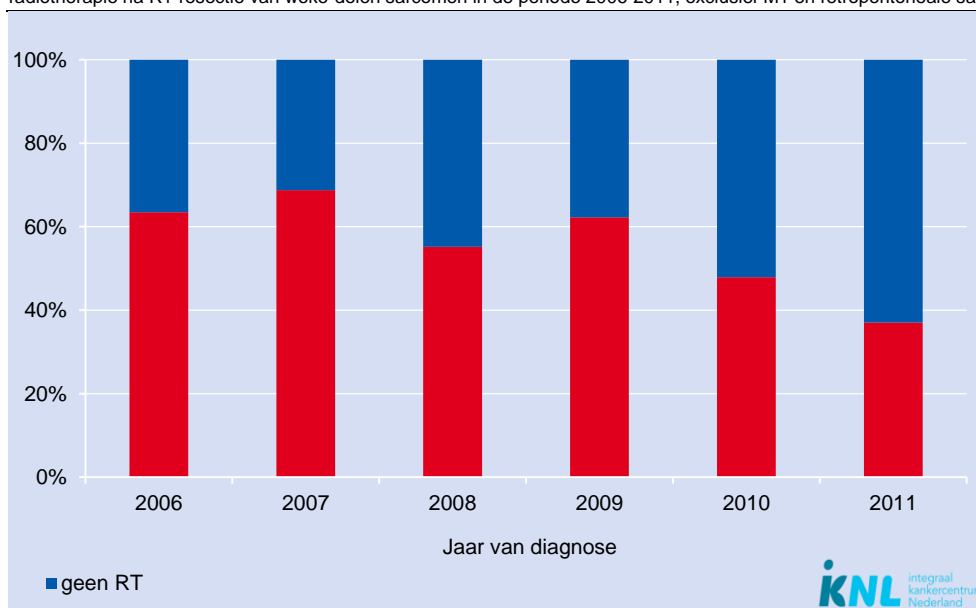


Adjuvante radiotherapie vormt een belangrijk onderdeel van de gecombineerde behandeling van een weke-delen sarcoom. Met name na een R1-resectie bestaat een indicatie voor aanvullende radiotherapie. In de periode 2006-2011 werd slechts 40% van de geopereerde patiënten aanvullend bestraald (45% exclusief de laaggradige tumoren; grafiek 3.21). Daarbij vond met name in de recente jaren vaker bestraling voorafgaande aan de operatie plaats. Wanneer louter gekeken wordt naar de postoperatieve bestraling bij patiënten met een R1-resectie die bovendien geen (retro)peritoneaal sarcoom en/of uitgezaaide ziekte hadden gaat het om 54% van de geopereerde patiënten (grafiek 3.22). Het percentage patiënten dat geen adjuvante radiotherapie kreeg nam echter over de tijd toe, en tussen de regio's liep dit uiteen van 36% tot 67% (grafiek 3.23).

Grafiek 3.21 radiotherapie in aanvulling op chirurgische behandeling van weke-delen sarcomen in de periode 2006-2011



Grafiek 3.22 radiotherapie na R1-resectie van weke-delen sarcomen in de periode 2006-2011, exclusief M1 en retroperitoneale sarcomen

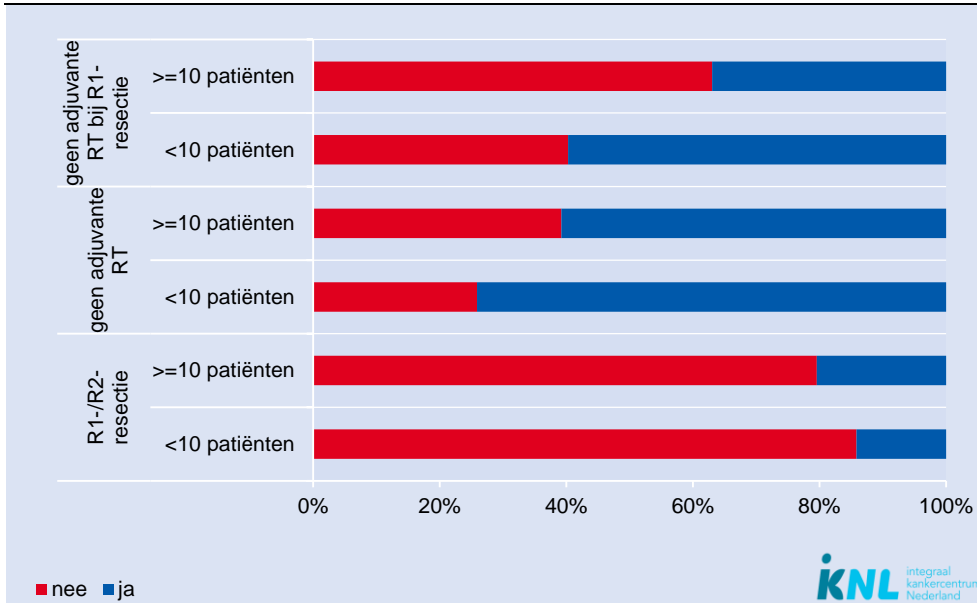


Grafiek 3.23 radiotherapie na R1-resectie van weke-delen sarcomen per regio, , exclusief M1 en retroperitoneale sarcomen



Van de patiënten die waren geopereerd in ziekenhuizen die jaarlijks meer dan tien nieuwe patiënten op de afdeling Heelkunde behandelen kreeg een groter deel aanvullende radiotherapie vergeleken met patiënten in ziekenhuizen die jaarlijks minder dan tien operaties op weke-delen sarcomen uitvoeren (39% t.o.v. 26% voor de totale groep geopereerde patiënten, 43% t.o.v. 28% exclusief de laaggradige tumoren; grafiek 3.24). Wanneer alleen naar de groep patiënten na een R1-resectie wordt gekeken (exclusief patiënten met een (retro)peritoneale en/of uitgezaaide tumor) is het verschil 63% t.o.v. 40%.

Grafiek 3.24 verschillen in behandeling tussen ziekenhuizen die jaarlijks meer dan tien nieuwe patiënten op de afdeling Heelkunde behandelden t.o.v. ziekenhuizen die niet aan deze volumenorm voldeden



Slechts een enkel tumortype komt nu nog in aanmerking voor systemische behandeling met chemotherapie. In tegenstelling tot sarcomen, die uitgaan van de botten, bestaat in het algemeen geen indicatie voor adjuvante chemotherapie bij weke-delen sarcomen. Wel is de verwachting dat systemische behandeling in de nabije toekomst steeds meer gebaseerd zal zijn op de unieke kenmerken van een patiënt en zijn of haar (sub)type ziekte, waardoor de behandelmogelijkheden worden vergroot.

4 Relevante ontwikkelingen in diagnostiek en behandeling

4.1 Radiodiagnostiek / nucleaire beeldvorming

4.1.1 Therapie-evaluatie

Therapie-evaluatie van radiotherapie en/of chemotherapie vindt in toenemende mate plaats met behulp van functionele beeldvormende technieken zoals dynamische contrast-enhanced MRI (DCE-MRI), diffusiegewogen MRI en PET/CT, daar gebleken is dat morfologische criteria (voornamelijk tumorvolume) onvoldoende zijn voor het evalueren van tumorrespons op behandeling. Het evalueren van tumorrespons omvat accurate identificatie en kwantificatie van de proportie therapie-geïnduceerde necrose en vitaal tumor weefsel.

Morfologische MRI-criteria op MRI zonder intraveneus contrast zijn niet accuraat gebleken in het evalueren van respons op chemotherapie. Alleen een toename in tumorvolume, niet veroorzaakt door uitgebreide bloeding in de tumor, correleert met een slechte histologische respons. Een gelijk gebleven of afgenomen tumorvolume is daarentegen geen goede voorspeller van goede respons. Statische MRI met intraveneus contrast, enkele minuten na injectie van een intraveneus contrastmiddel verricht, geeft een indruk van de morfologie. Deze late aankleuring wordt echter veroorzaakt door zowel perfusie als diffusie van het contrastmiddel vanuit de vaten in het omliggende weefsel, waardoor het niet goed mogelijk is om vitaal tumor weefsel te identificeren.⁽¹¹⁾ In DCE-MRI wordt het contrastmiddel gevisualiseerd wanneer het door de vaten passeert naar het omliggende interstitium. De snelheid waarmee dit gebeurt is afhankelijk van een aantal factoren zoals de permeabiliteit van de capillairen, het vasculaire oppervlak, druk in het interstitium, volume van de extracellulaire ruimte, injectie snelheid van het contrast en cardiale output. DCE-MRI wordt beschouwd als een waardevolle techniek voor het identificeren en lokaliseren van residueel vitaal tumorweefsel na chemotherapie die de differentiatie tussen goede en slechte respons in weke-delen sarcomen verbetert. Tijdens de behandeling worden veranderingen in de capillaire permeabiliteit en vasculaire densiteit eerder waargenomen dan veranderingen in tumorvolume.

Diffusie-gewogen MRI geeft een indruk van de cellulariteit, mate van vervloeiing/necrose en de samenstelling van het interstitium.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ Verschillende studies hebben gerapporteerd over de toepasbaarheid van diffusie-gewogen MRI bij het evalueren van de respons op chemotherapie in weke-delen sarcomen.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Een toename in diffusie onder chemotherapie correleert met celdood, celmembraandesintegratie en afname van tumorceldichtheid. In gebieden met weefselnecrose wordt dan ook meer diffusie waargenomen.

Het nut van ¹⁸F-deoxyglucose positron emissie tomografie (¹⁸F-FDG-PET) als parameter voor het evalueren van respons op chemotherapie in weke-delen sarcomen vormt nog onderdeel van debat. Onder chemotherapie dalen de standaard uptake values (SUV). Het merendeel van de studies rapporteren een grotere daling van SUV_{max} in responders in vergelijking tot non-responders.⁽¹⁷⁾ Metabole respons gedefinieerd als een daling van 40% of meer in SUV_{max} is hierbij geassocieerd met een verbetering van de recidiefrije én totale overleving, maar de hoge sensitiviteit tot circa 100% gaat gepaard met een lage specificiteit van 67%. Andere publicaties stellen echter dat SUV_{max} niet significant van verschil tussen responders en non-responders in Ewing- en osteosarcomen.^(18,19)

Voor dit moment vindt evaluatie van respons op chemotherapie en identificatie van vitaal tumorweefsel plaats door middel van DCE-MRI in combinatie met hoge resolutie morfologische MRI. Het valt te verwachten dat met de verdere ontwikkeling van 'targeted' kankerbehandelingen, en met de evaluatie van

tumorresponse middels specifieke PET-tracers, PET een belangrijkere plaats in de therapie-evaluatie zal krijgen.

4.1.2 Beeldvorming van recidieven en metastasen

Het lokaal recidief van weke-delen sarcomen vindt meestal plaats op de locatie van initiële chirurgie. MRI kan gebruikt worden om de morfologie van het lokaal recidief in beeld te brengen. Slechts een klein aantal studies hebben het nut van 18F-FDG-PET beschreven in de detectie van het lokaal recidief. De diagnostische waarde van 18F-FDG-PET in de evaluatie van post-therapie veranderingen is vooralsnog onduidelijk vanwege overlappende SUV-waarden tussen inflammatoir of granulatiweefsel en residuaal of recidief tumorweefsel. De combinatie van 18F-FDG-PET met MRI is wél aangewezen in patiënten met uitgebreide operaties en/of radiotherapie in de voorgeschiedenis.

4.2 Pathologie

Recente ontwikkelingen in de pathologie zijn uitvoerig beschreven in de nieuwe WHO-classificatie van 2013.(6) Deze betreffen met name ontwikkelingen in de moleculaire biologie en genetica waarmee een nog betere histopathologische typering van weke-delen tumoren mogelijk is. Jaarlijks worden nog translocaties en andere genetische afwijkingen gevonden—o.a. met FISH in weefselcoupes aangetoond—die specifiek zijn voor één of een beperkt aantal tumortypen. Voorbeelden hiervan zijn overexpressie van *mdm2* in atypische lipomateuze tumor en goed gedifferentieerd liposaroom, en *ALK* translocaties in inflammatoire myofibroblastaire tumor. Daarnaast kunnen met immunohistochemie nieuw ontdekte nucleaire transcriptiefactoren of eiwitten worden aangetoond die in diagnostische immunohistochemische panels kunnen worden toegepast. Hierdoor lukt het de patholoog vaak nog beter om weke-delen tumoren exact te classificeren. Voorbeelden van deze factoren zijn TLE1 in synoviaal sarcoom, Sox10 in MPNST en Muc4 in laaggradig fibromyxoid sarcoom.

4.3 Chirurgie

De in de tachtiger jaren gepropageerde compartiment resectie bij weke-delen tumoren van de ledematen vindt tegenwoordig geen navolging meer.(20) Patiënten, bij wie na een macroscopische niet-radical resectie (R2) geen re-resectie meer mogelijk is en daarom in aanmerking komen voor een amputatie (doorgaans minder dan 10% van de totale groep patiënten met een weke-delen sarcoom) kunnen baat hebben bij een zogenaamde ledemaat perfusie met Tumor Necrosis Factor α en melphalan. Hierbij kan ongeveer 90% van de ledematen alsnog gespaard blijven.(21,22)

Continue online dataregistratie van resecties marges blijkt bij te dragen tot een verbetering van de kwaliteit van de geleverde chirurgische zorg, de 'resectie performance'.(23) Volume is echter de belangrijkste prognostische factor voor de uitkomst van de geleverde sarcoomzorg.(24) De resultaten van een Amerikaanse studie tonen een positieve correlatie tussen het operatievolume van tertiaire centra en de uitkomst voor chirurgisch behandelde patiënten met weke delen sarcoom, met onder andere een tweemaal zo hoge operatiemortaliteit (zowel na 30 als na 90 dagen na operatie) in laag- t.o.v. hoog-volumeziekenhuizen.(25) Ook de langetermijnoverleving (5 en 10 jaar) toonde een significant verschil ten faveure van hoog-volumeziekenhuizen. De onderzoekers hanteerden hierbij echter geen afkappunt voor bepaling van volume (in plaats daarvan vergeleken ze de hoogste 1/3 proportie met de overige 2/3).

4.4 Radiotherapie

Op indicatie kan (neo-)adjuvante radiotherapie worden toegevoegd ter vergroting van de kans op locale controle. De manier waarop radiotherapie dient te worden voorbereid en uitgewerkt is recent in een internationale richtlijn verschenen.(26) Hieronder wordt de rol van radiotherapie in specifieke situaties toegelicht.

4.4.1 Sarcomen van de ledemaat

Bij de primaire behandeling van sarcomen van lage maligniteitsgraad speelt radiotherapie een ondergeschikte rol.(27) Hierbij volstaat een radicale resectie en zelfs na krappe marges kan het achterwege laten van eerstelijnsbestraling overwogen worden: niet alle (te) krap geresecteerde laaggradige sarcomen zullen lokaal recidiveren, naast het feit dat deze tumoren weinig neiging tot metastasering hebben. Aanvullende radiotherapie is mogelijk van waarde bij de subgroep patiënten waarvan de ziekte lokaal gerecidiveerd is, vooral wanneer herhaalde chirurgische interventies mutilaties en/of functionele beperkingen opleveren.

Bij de primaire behandeling van sarcomen van intermediaire en hoge maligniteitsgraad speelt radiotherapie een belangrijke rol. De combinatie van chirurgie en radiotherapie vertaalt zich in een verbetering van de lokale controle die zich bij de hooggradige sarcomen ook in een overlevingsvoordeel heeft vertaald.(28) Hierbij kan radiotherapie zowel pre- als postoperatief worden toegepast: de lokale controle en de algehele overleving zijn bij beide behandelopties gelijk. De meeste ervaring is opgedaan met postoperatieve radiotherapie. Voorstanders van postoperatieve radiotherapie dragen als belangrijkste argumenten aan dat optimale informatie over de uitbreiding, de marges van de resectie en de histologische kenmerken van de tumor voorhanden is voor de bepaling van het bestralingsdoelgebied en -dosis. Verder kan bij een aantal patiënten op grond van de definitieve pathologische diagnose uiteindelijk bestraling achterwege blijven. Deze onverwachte postoperatieve bevinding is echter na goede beeldvorming en een adequaat genomen en beoordeeld diagnostisch biopt een uitzondering. Voorstanders van preoperatieve radiotherapie beroepen zich op het feit dat een beperkter doelvolume voor bestraling gekozen kan worden in combinatie met een lagere dosis. Deze voorbestraling gaat weliswaar gepaard met een verhoogde kans op wondcomplicaties, maar na langere follow-up is de functionaliteit na voorbestraling beter.(29,30)

Aparte vermelding verdient het zogenaamde myxoïde liposarcoom, waarbij preoperatieve radiotherapie sterk de voorkeur verdient, zeker indien vooraf de resectabiliteit discutabel is en/of de verwachte marges krap zullen worden. Het is te verwachten dat er zich na 50 Gy preoperatieve radiotherapie een (klinisch) significante volumereductie zal voordoen, waarbij het definitieve resectie specimen een belangrijke mate van, zo niet totale, necrose zal vertonen.(31,32)

4.4.2 Retroperitoneaal sarcoom

De standaardbehandeling voor een in het retroperitoneum ontstane weke delen sarcoom is beperkt tot chirurgische resectie. Deze behandeling gaat gepaard met een groot risico op lokaal recidiveren. Postoperatieve radiotherapie heeft in een beperkt aantal series wel een vergrote kans op lokale controle opgeleverd, maar ten koste van aanzienlijke morbiditeit. De rol van preoperatieve radiotherapie wordt op dit moment door de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) in een studie prospectief gerandomiseerd onderzocht (EORTC 62092 / 22092).

4.4.3 Chemoradiatie

Bij vele carcinomen is gebleken, dat de toediening van cytostatica en/of de zogenaamde “smart molecules” zoals tyrosine-kinase-remmers gelijktijdig met radiotherapie winst oplevert in de lokale controle en soms ook in de overleving. Dit soort vroegtijdige chemoradiatie onderzoeken vinden inmiddels ook plaats bij weke delen sarcomen, maar klinische uitkomsten (behalve de uitvoerbaarheid in klinische fase I studies) zijn hiervan nog niet bekend. De toepassing ervan dient daarom strikt tot wetenschappelijk onderzoek in daarvoor toegeruste centra plaats beperkt te blijven.

4.4.4 Bestraling met bijzondere toestellen

Vrijwel alle bestralingsbehandelingen zoals boven beschreven worden uitgevoerd met lineaire versnellers, gebruikmakend van fotonen en elektronenbundels. Wat betreft de behandeling van (paraspinaal gelegen) chordomen en schedelbasis chondrosarcomen lijkt er indicatie te zijn voor protonengeneratoren.(33) Binnen afzienbare tijd zal dit soort apparatuur ook in Nederland geplaatst worden. De toepassing van bestraling met andere zwaredeeltjesgeneratoren zoals 'carbon ions' dient voorlopig als strikt experimenteel te worden beschouwd.

4.5 Systeembehandeling

Er zijn twee grote adjuvante studies bij weke delen sarcomen door de EORTC uitgevoerd. De eerste betrof een gerandomiseerde studie met adjuvante chemotherapie (cyclofosfamide, vincristine, doxorubicine en dacarbazine [CYVADIC]), EORTC 62771) versus geen chemotherapie voor geresecteerde hoog- en laaggradige weke-delen tumoren. Deze werd tussen 1977 en 1988 uitgevoerd en toonde in 468 patiënten geen significante effect op de ontwikkeling van metastasen of totale overleving. Wel werd in de eerste studie een verbetering in lokale controle en 7-jaars recidiefvrije overleving gezien in de chemotherapie-arm.(34) De tweede EORTC studie, die van 1995-2003 liep, onderzocht de waarde van adjuvante chemotherapie (doxorubicine, ifosfamide met lenograstim, EORTC 62931) versus geen chemotherapie in 351 intermediate en hooggradige weke-delen sarcomen.(35) Zowel de recidiefvrije als de totale overleving waren niet verschillend tussen beide groepen.

Van behandeling van weke delen sarcomen in de gemetastaseerde setting zijn de laatste jaren belangrijke studieresultaten verschenen. De lange discussie of monotherapie of combinatiechemotherapie beter is in de gemetastaseerde setting werd uitgezocht in de EORTC 62012 studie, waarin 455 patiënten werden gerandomiseerd tussen doxorubicine 75 mg/m² en dezelfde dosis doxorubicine plus 10 gram ifosfamide/m². In 2012 werd getoond dat het primaire eindpunt, mediane overall survival, statistisch niet verschilde tussen beide behandelarmen (12,8 versus 14,3 maanden in de mono- versus combinatietherapie-arm), maar wel werd een significante verbetering gezien in progressievrije overleving van 7,6 maanden in de combinatie behandelde patiënten versus 4,6 maanden in de doxorubicine-arm.(36) De toxiciteit van de gecombineerde arm was, zoals verwacht, toegenomen, en met name febrile neutropenie en anemie werden hier vaker gezien. De basis van behandeling in de gemetastaseerde setting voor de totale groep van weke delen tumoren is nog steeds doxorubicine en/of ifosfamide.

De laatste jaren hebben nieuwe middelen hun intrede gedaan, waarbij vooral voor de zogenaamde L-sarcomen, leiomyosarcomen en liposarcomen, trabectedine een middel is dat tot langdurige stabiele ziekte aanleiding kan geven.(37) Trabectedine is in Nederland als weesgeneesmiddel te verkrijgen en gezien het toxiciteitsprofiel is het raadzaam dit alleen in centra met ervaring met dit middel toe te dienen. De waarde van eribuline dat in een fase-2-studie van de EORTC beloftevol leek in met name leiomyosarcomen en liposarcomen,(38) wordt momenteel onderzocht in een fase-3-studie. Gemcitabine wordt onder andere toegepast bij leiomyosarcomen(39) en angiosarcomen en taxanen bij angiosarcomen.(40)

De belangrijkste aanwinst in het arsenaal van behandelingen voor gemetastaseerde weke delen tumoren wordt gevormd door de orale angiogeneseremmer pazopanib, dat in 2012 geregistreerd werd voor de behandeling van gemetastaseerd weke delen sarcoom (exclusief liposarcomen) na eerdere behandeling met doxorubicine. In de PALETTE-studie die daaraan vooraf ging werd in een dubbelblind gerandomiseerde studie een winst van 3 maanden in mediane progressievrije overleving gezien tussen pazopanib en placebo: van 1,6 naar 4,6 maanden.(41) Wat de komst van deze en andere nieuwe

middelen of oude middelen met nieuwe indicaties voor de totale overleving zal gaan betekenen is op dit moment nog niet bekend en onderwerp van nieuwe studies.(42)

Er is met systemische therapie een duidelijke trend te zien naar behandeling die meer gespecificeerd is naar het histologisch subtype. Zeker in de latere lijnsbehandeling van weke delen sarcomen zal een 'one size fits all'-benadering steeds minder gevolgd worden.

5 Patiëntperspectief

De diagnose weke-delen sarcoom confronteert patiënten met een aandoening met een grote variatie in tumortypes, grote variatie in anatomische lokalisaties, sterk wisselende prognose, vaak 'intensieve behandelingen' en een grote kans op langetermijncomplicaties als ze de ziekte overleven. De patiënt moet in deze context in relatief korte tijd beslissingen nemen die grote impact hebben op kans op overleving enerzijds en kwaliteit van leven anderzijds.

De patiënt verwacht een 'patient centered care', en het is uiteindelijk de patiënt die bepaalt of de behandeling 'goed of slecht' was en niet de behandelaar(s). Vanuit dit perspectief gaat het dan vooral om zaken als kwaliteit van leven, invloed op besluitvorming tijdens het behandeltraject, (ondersteuning bij) eigen regie op het 'behandelproces', en een open vertrouwensrelatie met behandelaar(s).⁽⁴³⁾ Voor de patiënt is kwaliteit van leven, zoals hij / zij die definieert, de belangrijkste indicator, in relatie tot de tijd van (over)leven. Een goede arts-patiëntrelatie en systematische feedback is daarbij essentieel voor het uitvoeren van een optimale kankerbehandeling.

Bij complexe multidisciplinaire sarcoomzorg is eenduidige communicatie en inhoudelijke en logistieke afstemming van de zorg belangrijk, zodat de patiënt en zijn omgeving het inzicht en overzicht van de behandeling niet verliezen. Een case-manager zou degene moeten zijn die voor zowel de patiënt als de behandelaar(s) het sarcoomtraject bewaakt. De mogelijkheden van digitale en sociale media kunnen hierbij ondersteunend worden ingezet. Voorbeelden hiervan zijn de website voor sarcoompatiënten www.sarcoma.nl en een recent initiatief van patiënten om samen met sarcoomspecialisten van de centra in Amsterdam, Groningen, Leiden, Nijmegen en Rotterdam te komen tot een 'nationaal sarcoma network'.

6 Conclusies

De in deze inventarisatie gevonden uitkomsten komen voor een deel overeen met bevindingen in andere landen, zowel in de lokalisatie van de tumor als de histologie, en de mogelijkheden en onmogelijkheden van de meest optimale sarcoombehandelingen. Het percentage sarcomen waarvan een nadere classificatie niet goed mogelijk is verschilt in Nederland niet wezenlijk van de SEER-database en een Frans onderzoek.(44)

Een aantal verbeteringen in de sarcoomzorg zijn op korte termijn mogelijk. Voor verbetering van de rapportage van de pathologie kan gebruik worden gemaakt van een standaardverslag. Daarbij kan dit dienen als checklist die alle gegevens vraagt die nodig kunnen zijn voor eventuele aanvullende therapie, het bepalen van de prognose alsmede voor epidemiologische doeleinden. Het verdient bijvoorbeeld aanbeveling om een dergelijk standaardverslag als module te implementeren in PALGA.

Hoewel een 'sarcoomsjabloon' bij de pathologische verslaglegging op de korte termijn zal leiden tot betere dataregistratie en daarmee tot betrouwbaardere uitkomsten voor de sarcoomzorg, verandert hiermee niet de prognose van patiënten. Een online dataregistratie, bijvoorbeeld van resectiemarges, geeft daarentegen niet alleen een overzicht van de 'resectie performance', maar kan ook leiden tot verbetering van deze performance. Daarnaast zal volumevergroting van behandelcentra leiden tot een verbeterde behandeling, zowel in chirurgische termen (bijvoorbeeld een vermindering van het aantal R1-/R2-resecties) als in het toepassen van gecombineerde behandelingen. Wanneer de primaire sarcoombehandeling niet optimaal wordt uitgevoerd, zal een chirurgische re-interventie moeten plaatsvinden en is aanvullende radiotherapie in het algemeen ook noodzakelijk. De totale kosten van de behandeling verdubbelen daarmee (45). De verwachting is dat hier op termijn de grootste 'sarcoomwinst' valt te behalen, waarbij verhoging van de kwaliteit van sarcoomzorg gepaard gaat met vermindering van zorgkosten. Weke-delen sarcomen worden gerekend tot de zeldzame ziekten en deze vereisen concentratie van sarcoombehandeling en daaraan gerelateerd de concentratie van basaal en translationeel onderzoek. In Nederland is een groot deel van de zorg voor weke-delen sarcomen reeds geconcentreerd in de vijf Nederlandse centra die lid zijn van de EORTC Sarcoma Group. De resultaten van deze centra komen overeen met die van de grote Europese en Amerikaanse 'sarcoma centra'.

Samengevat zijn de volgende aanbevelingen voor de komende jaren op te stellen:

- Voer ter verbetering van de (compleetheid van de) verslaglegging van de pathologische diagnostiek een landelijk format voor verslaglegging binnen Palga in.
- Zet een (online) dataregistratie analoog aan de audits in de chirurgie op voor sarcomen.
- Stimuleer (verdere) concentratie en daarmee volumevergroting van centra die het brede behandelspectrum voor sarcomen aan kunnen bieden.
- Bundel naast concentratie van sarcoombehandeling wetenschappelijke initiatieven, zowel wat betreft basaal als translationeel onderzoek.

7 Referenties

- 1 Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren (NWWDT). Richtlijn Wekedelentumoren. 2011; Available at: <http://www.oncoline.nl/wekedelentumoren>. Accessed 07/15, 2013.
- 2 Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Oct;130(10):1448-1453.
- 3 Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F editors. *Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumours*. 3rd ed. Lyon: IARC Press; 2002.
- 4 Green FL, Page DL, Fleming ID, et al editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
- 5 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2011.
- 6 Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F editors. *Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumours*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013.
- 7 Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma--compliance with guidelines. *Cancer* 2001 Jun 1;91(11):2186-2195.
- 8 Jansen-Landheer ML, Krijnen P, Oostindier MJ, Kloosterman-Boele WM, Noordijk EM, Nooij MA, et al. Improved diagnosis and treatment of soft tissue sarcoma patients after implementation of national guidelines: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2009 Dec;35(12):1326-1332.
- 9 Rossi CR, Vecchiato A, Mastrangelo G, Montesco MC, Russano F, Mocellin S, et al. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective Tissue CAncer NETwork (CONTICANET). *Ann Oncol* 2013 Jun;24(6):1685-1691.
- 10 Nederlandse Commissie voor Beentumoren. Nederlandse Commissie voor Beentumoren. 2013; Available at: http://www.iknl.nl/Landelijk/werkgroepen/nederlandse_commissie_voor_beentumoren_openbaar/index.php. Accessed 07/15, 2013.
- 11 Van der Woude HJ, Bloem JL, Verstraete KL, Taminiau AH, Nooy MA, Hogendoorn PC. Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1995 Sep;165(3):593-598.
- 12 Baur A, Reiser MF. Diffusion-weighted imaging of the musculoskeletal system in humans. *Skeletal Radiol* 2000 Oct;29(10):555-562.
- 13 Van Rijswijk CS, Kunz P, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Doornbos J, Bloem JL. Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *J Magn Reson Imaging* 2002 Mar;15(3):302-307.
- 14 Oka K, Yakushiji T, Sato H, Hirai T, Yamashita Y, Mizuta H. The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. *Skeletal Radiol* 2010 Feb;39(2):141-146.
- 15 Schnapauff D, Zeile M, Niederhagen MB, Fleige B, Tunn PU, Hamm B, et al. Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for the assessment of tumor cellularity in patients with soft-tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging* 2009 Jun;29(6):1355-1359.
- 16 Suh JY, Cho G, Song Y, Lee CK, Kang JS, Kang MR, et al. Is apparent diffusion coefficient reliable and accurate for monitoring effects of antiangiogenic treatment in a longitudinal study? *J Magn Reson Imaging* 2012 Jun;35(6):1430-1436.
- 17 Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT, Vaalburg W, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2004 Feb;30(1):83-101.
- 18 Benz MR, Tchekmedyan N, Eilber FC, Federman N, Czernin J, Tap WD. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2009 Jul;21(4):345-351.
- 19 Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of (1)(8)F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2012 Mar;41(3):249-256.

- 20 Brennan MF, Antonescu CR, Maki RG. Management of Soft Tissue Sarcoma. 2013th ed. New York: Springer; 2012.
- 21 Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN, Burger JW, den Bakker MA, de Wilt JH, et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2011 Oct 20;29(30):4036-4044.
- 22 Hoven-Gondrie ML, Bastiaannet E, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. TNF dose reduction and shortening of duration of isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities is safe and effective in terms of long-term patient outcome. *J Surg Oncol* 2011 Jun 1;103(7):648-655.
- 23 Biau DJ, Weiss KR, Bhumbra RS, Davidson D, Brown C, Griffin A, et al. Monitoring the adequacy of surgical margins after resection of bone and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2013 Jun;20(6):1858-1864.
- 24 Sampo MM, Ronty M, Tarkkanen M, Tukiainen EJ, Bohling TO, Blomqvist CP. Soft tissue sarcoma - a population-based, nationwide study with special emphasis on local control. *Acta Oncol* 2012 Jul;51(6):706-712.
- 25 Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, Livingstone AS, Franceschi D, Koniaris LG. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg* 2007 Jun;245(6):952-958.
- 26 Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Nov 1;84(3):572-580.
- 27 Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998 Jan;16(1):197-203.
- 28 Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 May 1;77(1):203-209.
- 29 O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002 Jun 29;359(9325):2235-2241.
- 30 Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005 Apr;75(1):48-53.
- 31 (31) de Vreeze RS, de Jong D, Haas RL, Stewart F, van Coevorden F. Effectiveness of radiotherapy in myxoid sarcomas is associated with a dense vascular pattern. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Dec 1;72(5):1480-1487.
- 32 Chung PW, Deheshi BM, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Catton CN, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer* 2009 Jul 15;115(14):3254-3261.
- 33 DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, Adams J, Dean S, Yeap BY, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jul 1;74(3):732-739.
- 34 Bramwell V, Rouesse J, Steward W, Santoro A, Schraffordt-Koops H, Buesa J, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994 Jun;12(6):1137-1149.
- 35 Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):1045-1054.

- 36 Results of a randomised phase III trial (EORTC 62012) of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide as first line chemotherapy for patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A survival study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. 37th European Society for Medical Oncology Congress; 2012.
- 37 Samuels BL, Chawla S, Patel S, von Mehren M, Hamm J, Kaiser PE, et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013 Jun;24(6):1703-1709.
- 38 Schoffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, Bui NB, Bauer S, Hartmann JT, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol* 2011 Oct;12(11):1045-1052.
- 39 Pautier P, Floquet A, Penel N, Piperno-Neumann S, Isambert N, Rey A, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist* 2012;17(9):1213-1220.
- 40 Casali PG. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012 Sep;23 Suppl 10:x167-9.
- 41 Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 May 19;379(9829):1879-1886.
- 42 Van der Graaf WT, Gelderblom H. New systemic therapy options for advanced sarcomas. *Curr Treat Options Oncol* 2012 Sep;13(3):306-317.
- 43 Balogh EP, Ganz PA, Murphy SB, Nass SJ, Ferrell BR, Stovall E. Patient-centered cancer treatment planning: improving the quality of oncology care. Summary of an Institute of Medicine workshop. *Oncologist* 2011;16(12):1800-1805.
- 44 Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011;6(8):e20294.
- 45 Alamada VK, Delisca GO, Mathis SL, et al. The financial burden of reexcising incompletely excised soft tissue sarcomas: a cost analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 2808-2814