Dit rapport is een uitgave van het NIVEL.
De gegevens mogen worden gebruikt met bronvermelding.

Variatie tussen ziekenhuizen in de behandeling van vijf soorten kanker -Een verkennend onderzoek naar aanknopingspunten voor verbetering van zorg

Overzichtsrapport

Marianne Heins (NIVEL)
Inge Spronk (NIVEL)
Judith de Jong (NIVEL)
Vincent Ho (IKNL)
Mirian Brink (IKNL)
Joke Korevaar (NIVEL)

U vindt dit rapport en andere publicaties van het NIVEL in PDF-format op: www.nivel.nl

ISBN 978-94-6122-321-0

http://www.nivel.nl
nivel@nivel.nl
Telefoon 030 2 729 700
Fax 030 2 729 729

©2015 NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIVEL te Utrecht. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Inhoud

1	**Samenvatting**	**4**
2	**Aanleiding**	**7**
3	**Opzet en methoden**	**8**
4	**Leeswijzer**	**14**
5	**Melanoom**	**16**
5.1	Schildwachtklierprocedure bij melanoom stadium I-III	16
5.2	Radiotherapie bij melanoom stadium I-III met positieve lymfeklieren	19
6	**Colorectaal carcinoom**	**21**
6.1	Adjuvante chemotherapie bij coloncarcinoom stadium II/III	21
6.2	Chirurgie en preoperatieve chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom cT1/cT2	24
6.3	Adjuvante chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom stadium I-III	27
7	**Mammacarcinoom**	**31**
7.1	Hormonale en chemotherapie bij oudere patiënten met mammacarcinoom stadium II/III	31
7.2	Hormonale-, chemo-, en immunotherapie bij postmenopauzale patiënten zonder positieve lymfeklieren, met een tumor van 1,1 tot 2 cm, graad II, een negatieve Her2 receptor en >50% cellen met een positieve hormoonreceptor	35
7.3	Radiotherapie na amputatie bij mammacarcinoom met 1-3 positieve lymfeklieren	37
7.4	Preoperatieve chemotherapie bij mammacarcinoom cT2 en lymfeklierstatus cN0-2	40
8	**Prostaatcarcinoom**	**44**
8.1	Prostatectomie/radiotherapie/hormoontherapie bij patiënten met hoog-risico prostaatcarcinoom	44
8.2	Uitgestelde radiotherapie na prostatectomie met positieve snijvlakken bij prostaatcarcinoom stadium I/III	48
9	**Longcarcinoom**	**50**
9.1	Gelijktijdige/opeenvolgende chemo- en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium III	50
9.2	Chirurgie en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II	53
9.3	Adjuvante chemotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II	56
	Algemene discussie en conclusie	**59**
	Verklarende woordenlijst	**65**
	Referenties	**67**

1 Samenvatting

Voor u ligt een rapport dat in opdracht van het Zorginstituut Nederland door het NIVEL in samenwerking met IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is geschreven en dat de variatie tussen ziekenhuizen voor de behandeling van melanoom, darm-, borst-, prostaat-, en longkanker in kaart brengt, waar mogelijk afgezet tegen de richtlijn. Dit biedt aanknopingspunten voor verder onderzoek met als doel om de zorg te verbeteren.

In overleg met oncologische experts zijn veertien patiëntprofielen (patiëntengroepen en behandelingen) geselecteerd. Vervolgens is voor deze profielen met behulp van gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) de variatie tussen ziekenhuizen in Nederland (9 academische of specialistische centra, 28 topklinische ziekenhuizen en 54 algemene ziekenhuizen) en de totale volumeverandering over de periode 2007-2012 in kaart gebracht. Zowel variatie tussen ziekenhuizen als volume veranderingen over de tijd werden afgezet tegen de aanbevelingen uit de meest recente richtlijn. Indien dit een richtlijn betrof die gepubliceerd was na, of aan het einde van de onderzochte periode (2012-2014), zijn de resultaten ook besproken in het licht van aanbevelingen uit eerdere richtlijnen. Door de snelle ontwikkelingen binnen het vakgebied oncologie kwam het regelmatig voor dat de aanbeveling in de meest recente richtlijn afweek van de aanbeveling die van toepassing was ten tijde van de onderzochte periode. De resultaten zijn besproken tijdens een discussie bijeenkomst met medisch specialisten die deskundig zijn op het gebied van (één van) de vijf tumorsoorten.

Variatie tussen ziekenhuizen bij behandelingen die worden aangeraden door de richtlijn

Er zijn twee profielen voor patiënten met mammacarcinoom, waarbij een specifieke behandeling al werd aangeraden aan het begin van de onderzochte periode (2007-2012) en welke sindsdien niet meer werd gewijzigd of aangepast. Over het algemeen krijgt het grootste deel van de patiënten de aangeraden therapie voor dergelijke langer bestaande richtlijnen, zo krijgt 89% van de oudere patiënten met stadium II/III mammacarcinoom met positieve hormoonreceptoren hormoontherapie en 79% van de patiënten onder de 70 jaar met cT2 en cN0-2[1] mammacarcinoom chemotherapie. Hierbij is weinig variatie tussen de ziekenhuizen waar te nemen. Bij een sinds 2008 bestaande aanbeveling voor het geven van adjuvante chemotherapie bij stadium III coloncarcinoom is wel variatie tussen ziekenhuizen te zien. Gemiddeld kreeg 60% van deze patiënten chemotherapie, in het ziekenhuis met het laatste percentage was dit 39% en in het ziekenhuis met het hoogste percentage 66%. Ook bij het geven van radiotherapie aan niet-geopereerde patiënten met

[1] Bij cT2 is de tumor tussen de 2 en 5 cm groot. Bij stadium N0-2 zijn er geen positieve lymfeklieren of zijn deze beperkt tot of de okselklieren of de interne borstklieren.

niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II (aangeraden sinds 2004) is er variatie tussen ziekenhuizen, deze loopt van 46% tot 74 %. Mogelijk hangt dit samen met het bewijsniveau van de aanbeveling, deze is niet hoog.

Variatie tussen ziekenhuizen bij behandelingen die worden afgeraden door de richtlijn
Er was maar één onderzocht profiel waar behandeling werd afgeraden en de aanbeveling in de richtlijn niet veranderd is sinds 2007, namelijk chemotherapie bij oudere patiënten met stadium II/III mammacarcinoom met positieve hormoonreceptoren. Inderdaad krijgt maar 1% van deze patiënten chemotherapie, in het ziekenhuis met het hoogste percentage was dit 5%.

Variatie tussen ziekenhuizen bij ontbreken duidelijk advies in richtlijn
Bij de behandeling van gelokaliseerd prostaatcarcinoom[2] bestaat veel variatie tussen ziekenhuizen. Omdat de verschillende behandelingen geen duidelijke verschillen in overleving laten zien, geeft de richtlijn al sinds 2007 voor deze groep geen voorkeur voor behandeling aan. De variatie tussen ziekenhuizen zouden bijvoorbeeld verklaard kunnen worden door verschillen in voorlichting over de verschillende behandelingen, of door de voorkeur van de arts. De voorkeur van de patiënt en zijn fitheid en eventuele comorbiditeit kunnen de behandelkeuze ook beïnvloeden, maar zullen waarschijnlijk niet sterk verschillen tussen de ziekenhuizen. Hierdoor kunnen zij de gevonden variatie tussen ziekenhuizen niet goed verklaren.

Variatie tussen ziekenhuizen bij recent aangepaste adviezen
De variatie tussen ziekenhuizen lijkt groter bij richtlijnen die gedurende of vlak na de onderzochte periode aangepast zijn. Dit zal voor een deel samenhangen met het feit dat sommige ziekenhuizen de richtlijn al volgen voordat deze is gepubliceerd, terwijl anderen deze pas veel later implementeren. Dit kan echter niet het geheel aan variatie verklaren welke gevonden wordt tussen ziekenhuizen voor recentere richtlijnen, er spelen ook andere factoren mee. Zo kan er bijvoorbeeld twijfel zijn over de waarde van een richtlijn bij medisch specialisten. Dit zien we bij de richtlijn voor patiënten met melanoom stadium pT1b-4b waarbij er discussie is onder medisch specialisten over het nut van de aanbevolen schildwachtklierprocedure. Een andere mogelijk reden die voor variatie kan zorgen is de beschikbaarheid van de behandelfaciliteiten. Zo wordt bijvoorbeeld bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III sinds 2010 gelijktijdige chemo- en radiotherapie aangeraden in de richtlijn. Indien de radiotherapiefaciliteit zich niet in de nabijheid bevindt van het ziekenhuis waar chemotherapie gegeven wordt kan het soms niet haalbaar zijn om beide therapieën gelijktijdig aan te bieden. Een andere reden die bij recentere richtlijnen voor variatie kan zorgen zijn de overige faciliteiten die aanwezig zijn in een ziekenhuis. Universitaire centra en gespecialiseerde ziekenhuizen beschikken veelal over ruimere opvangmogelijkheden voor de behandeling van ernstige

[2] Tumor heeft zich niet uitgebreid buiten de prostaat

bijwerkingen, en het kan zijn dat ze daardoor vaker bereid zijn verder te gaan in de behandeling dan medische specialisten in minder gespecialiseerde centra.

Beperkingen van de onderzoeksmethode

De resultaten van dit rapport zijn gebaseerd op gegevens van de NKR. Hierin zijn alleen behandelingen tot gemiddeld 9 maanden na de diagnose opgenomen. Zeker bij prostaatcarcinoom, waar behandeling regelmatig later wordt ingezet, mist mogelijk een deel van de behandelingen. Daarnaast wordt hormoontherapie soms buiten het ziekenhuis gegeven, waardoor de behandeling niet in de NKR terechtkomt. Ook hebben we niet naar behandelingen gekeken die gegeven worden bij patiënten met uitzaaiingen op afstand of bij terugkeer van kanker. Ook 'doelgerichte therapieën[3]' zijn niet bekeken.

Vervolgstappen

Op grond van de resultaten van dit rapport is het interessant om dieper in te gaan op de oorzaken van de gevonden variatie tussen ziekenhuizen binnen enkele profielen. Wat is de invloed van de faciliteiten die lokaal aanwezig zijn, zijn er verschillende lokale behandelprotocollen en waarom zijn die verschillend, is er behalve variatie tussen ziekenhuizen ook variatie tussen afdelingen of artsen? Behandelen specialisten in meer gespecialiseerde centra inderdaad intensiever en wat zijn de randvoorwaarden hiervoor? Om tot verdere verdieping te komen zouden bijvoorbeeld bijeenkomsten met medisch specialisten en beroepsverenigingen georganiseerd kunnen worden. Hierbij kunnen zorgprofessionals aan de hand van de resultaten uit het huidige onderzoek met elkaar de discussie aangaan over de oorzaken van variatie tussen ziekenhuizen en eventueel (on)gepast gebruik van zorg.

Conclusie en beschouwing

Er is variatie tussen ziekenhuizen in oncologische zorg bij bijna alle profielen van de vijf onderzochte tumorsoorten. Dit was ook te verwachten omdat er profielen zijn geselecteerd waar binnen medisch specialisten veel variatie voorspelden. Verder zijn door het verschijnen van nieuwe richtlijnen de aanbevelingen voor veel profielen tijdens de periode 2007-2012 veranderd. Oncologie is een veld dat sterk in beweging is en er zullen ziekenhuizen zijn die vooruitlopend op een nieuwe richtlijn al hun behandelbeleid aanpassen en ziekenhuizen die daar langer mee wachten. Dit kan voor een deel de gevonden variatie verklaren. Bij richtlijnen gebaseerd op Evidence Based Medicine, die duidelijke aanbevelingen geven, en waarbij de aanbevelingen gedurende de periode 2007-2012 niet zijn veranderd voor een specifiek patiëntprofiel is weinig variatie tussen ziekenhuizen te zien.

[3] Behandeling met medicijnen die de celgroei en celdeling van kankercellen remmen of blokkeren

2 Aanleiding

De Nederlandse gezondheidszorg staat voor een aantal uitdagingen. Eén daarvan is hoe zo efficiënt mogelijk gebruik kan worden gemaakt van de beperkte middelen in de gezondheidszorg. Een andere uitdaging is het bevorderen van kwaliteit. Daarom is het belangrijk dat gepaste zorg wordt verleend. Over- en/of onderbehandeling moeten zoveel mogelijk worden teruggedrongen.

Zorginstituut Nederland heeft als doel de toegang tot 'goede en zinnige zorg, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk' te bevorderen. Daarmee zijn zowel de kwaliteit als de betaalbaarheid van de zorg gediend. In het kader van het programma 'Zinnige zorg' wordt gezocht naar interventies, zoals tests en behandelingen, waar via meer gepast gebruik van zorg de kwaliteit van zorg kan worden verbeterd en tegelijk onnodige zorgkosten kunnen worden vermeden. Voor het gebied nieuwvormingen zijn de pijlen gericht op de oncologische trajecten volgend op de primaire behandeling van huid-, borst-, long-, darm-, en prostaatcarcinoom.

Een mogelijke aanwijzing voor ongepast gebruik van zorg is het voorkomen van variatie in behandeling gerelateerd aan de aanbevelingen in richtlijnen. Dit rapport laat voor vijf tumorsoorten, voor een aantal patiëntprofielen (bijvoorbeeld hormonale en chemotherapie bij oudere patiënten met stadium II/III mammacarcinoom) de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen binnen Nederland zien over de periode 2007-2012.

De resultaten van dit rapport zullen door het Zorginstituut als een van de bronnen gebruikt worden om onderwerpen te selecteren die in aanmerking komen voor verdere verdieping van mogelijkheden om gepast gebruik van zorg, en daarmee de kwaliteit en betaalbaarheid van de zorg, te bevorderen.

3 Opzet en methoden

Dit overzichtsrapport beschrijft de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor vijf tumorsoorten, te weten melanoom, borst-, long-, darm-, en prostaatcarcinoom. Uitgebreidere resultaten per tumorsoort zijn in deelrapporten weergegeven. Een uitgebreide methodische verantwoording is eveneens in een los deelrapport beschreven.

Bij elke tumorsoort bestaan verschillende behandelingen en groepen patiënten met verschillende behandeladviezen. Het was niet haalbaar om al deze groepen en behandelingen binnen de gestelde termijnen van dit project te onderzoeken, vandaar dat bij aanvang een keuze gemaakt moest worden om de variatie in beeld te brengen voor een aantal patiëntprofielen. Deze keuze is gemaakt tijdens een bijeenkomst met een aantal medisch specialisten, medewerkers van IKNL en in aanwezigheid van Zorginstituut Nederland. Uiteindelijk zijn dit 14 patiëntprofielen geworden.

Validering

Om relevante patiëntprofielen te selecteren is een bijeenkomst gehouden met een aantal medisch specialisten die deskundig zijn op het gebied van (één van) de vijf tumorsoorten (zie voor verdere informatie bijlage 1). Hierbij waren ook medewerkers van IKNL aanwezig. De medisch specialisten hebben uit een grote voorselectie een aantal patiëntprofielen (patiëntengroepen en behandelingen) aangewezen waarvan zij dachten dat de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen of volumeverandering in recente jaren groot was. De medewerkers van IKNL hebben aangegeven of het mogelijk was om de gekozen patiëntprofielen in de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) te identificeren. Ter controle zijn tussentijdse resultaten met twee medewerkers van IKNL besproken.
De uiteindelijke resultaten zijn aan een groep medisch specialisten voorgelegd om duiding te geven aan de gevonden variatie (zie voor verdere informatie bijlage 1). Aan de hand van de opmerkingen van de medisch specialisten zijn er aanpassingen gedaan aan het rapport, met name hebben er aanpassingen plaatsgevonden in de beschrijving van de richtlijnen en in de discussie en interpretatie van de resultaten. De auteurs zijn uiteindelijk verantwoordelijk voor de inhoud van dit rapport.

Data

Om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor deze patiëntprofielen in kaart te brengen is gebruik gemaakt van data van de NKR. Deze registratie wordt beheerd door IKNL. Speciaal opgeleide registratiemedewerkers verzamelen uit het medisch dossier gegevens over onder andere de diagnose en behandeling van alle patiënten met kanker die in een ziekenhuis zijn opgenomen of waarvan de ziekte door middel van weefselonderzoek is vastgesteld. Sinds 1989 zijn deze gegevens beschikbaar op nationaal niveau (Integraal kankercentrum Nederland) en gegevens van de NKR zijn gebruikt voor verschillende rapporten van het KWF (Signaleringscommissie Kanker van KWF

Kankerbestrijding 2011, Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding 2014).

Voor dit rapport zijn gegevens gebruikt van patiënten die in de jaren 2007 tot en met 2012 zijn gediagnosticeerd met een van de vijf tumorsoorten. De NKR verzamelt data tot gemiddeld 9 maanden na de diagnose. Voor patiënten die eind 2012 zijn gediagnosticeerd zijn dus ook behandelgegevens uit 2013 meegenomen. Bij prostaatcarcinoom moet er rekening gehouden worden met het feit dat behandelingen regelmatig pas later dan negen maanden na diagnose worden gegeven, waardoor deze niet in de NKR geregistreerd worden en dus niet zijn meegenomen in deze analyses. Ook wordt hormoontherapie soms buiten het ziekenhuis gegeven. Toch is het nog interessant om te kijken naar variatie in behandeling in de eerste 9 maanden na diagnose.

Richtlijnen

Het doel van dit rapport is om een indicatie te geven van de huidige variatie tussen ziekenhuizen in oncologische zorg. Om deze variatie te kunnen duiden is gekeken naar de landelijke richtlijnen zoals gepubliceerd op www.oncoline.nl.

Omdat data van patiënten die in 2013 en 2014 zijn gediagnosticeerd nog niet beschikbaar is, is dit rapport gebaseerd op data uit de periode 2007-2012. In deze periode zijn voor alle vijf de tumorsoorten nieuwe richtlijnen uitgekomen. Voor verschillende profielen zijn de aanbevelingen gedurende deze periode veranderd. In dit rapport wordt de meest recente landelijke behandelrichtlijn (Oncoline) gebruikt, dat is de richtlijn die aanbevelingen doet over de zorg die op dit moment wordt gezien als goede zorg. De meest recente richtlijn is soms van recentere datum dan de onderzochte periode. De reden om de meest recente richtlijn als uitgangpunt te nemen is dat dit rapport geen evaluatie is van de richtlijn of van de gegeven zorg in de periode 2007-2012, maar is bedoeld om inzicht te geven in de variatie in oncologische zorg gegeven door Nederlandse ziekenhuizen. Daarmee kan dit rapport dienen als basis voor verdere gesprekken tussen het Zorginstituut Nederland en zorgprofessionals om gepast gebruik van zorg te bevorderen.

Eerdere versies van de richtlijnen, die in de periode 2007-2012 van toepassing waren, zijn per profiel weergegeven. Bij de interpretatie van de resultaten is rekening gehouden met de verschillende versies van de richtlijnen. Daarom wordt bij elk profiel eventuele wijzigingen in de aanbevelingen besproken.
Wanneer de aanbeveling gedurende de periode 2007-2012 is veranderd, kan de gegeven zorg niet met één richtlijn vergeleken worden, maar wordt deze afgezet tegen de verschillende versies van de richtlijn over de tijd. Ook kan er gekeken worden of er een trend is in de richting van de huidige richtlijn. Daarbij blijft ook in deze gevallen van kracht dat het inzicht geeft in de variatie in behandeling tussen de ziekenhuizen in deze periode.

Samenstellen subgroepen
Per patiëntprofiel is de juiste patiëntenpopulatie geselecteerd. Aan de hand van de meest recente richtlijn is er bekeken of er binnen de vastgestelde profielen subgroepen van patiënten bestonden met verschillende behandeladviezen. Wanneer dit het geval was zijn deze subgroepen apart geanalyseerd.

Niveau van bewijs
Alle recente richtlijnen zijn daar waar mogelijk 'evidence based'[4] en per tumorsoort en per behandeling worden er aanbevelingen gedaan. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschikbare literatuur.(Oncoline) De mate waarin aanbevelingen door de literatuur onderbouwd worden, verschilt per aanbeveling. Dit is weergegeven door niveaus van de beschikbare evidence aan de conclusies in de richtlijn toe te voegen (zie tabel 1). In dit rapport is het niveau van de beschikbare evidence per richtlijn in een tabel weergegeven.

Tabel 1. Niveau van bewijs van de conclusies (Oncoline)

Niveau	
1	Tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2[5]
2	Tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Tenminste één onderzoek van niveau A2, B[6] of C[7]
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de leden van de werkgroep

Afwijken van de richtlijn
Het valt te verwachten dat bij een sterker niveau van bewijs de richtlijn vaker gevolgd wordt, maar ook dan zijn er vaak goede en beredeneerde redenen om af te wijken van een richtlijn, zoals de behandelvoorkeur van de patiënt, de fitheid van de patiënt en de mate van comorbiditeit van de patiënt. De arts is degene die inschat of de patiënt een bepaald soort behandeling aan kan.
In de analyses is daarom rekening gehouden met patiëntmerken die samenhangen met de behandelkeuze, zoals leeftijd van de patiënt en tumorgrootte, de zogenoemde case mix.

Ziekenhuisselectie
Het behandelpad voor patiënten kan door verschillende ziekenhuizen lopen. Daarom is per patiëntprofiel op inhoudelijke gronden bepaald aan welk ziekenhuis patiënten toe worden gewezen; namelijk het ziekenhuis waar de beslissing voor het al dan niet uitvoeren van een bepaalde behandeling is gemaakt. Patiënten die behandeld werden in buitenlandse ziekenhuizen, ziekenhuizen waar minder dan 10 patiënten per subgroep

[4] Gebaseerd op gegevens uit wetenschappelijk onderzoek.
[5] Gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie.
[6] Gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek.
[7] Niet-vergelijkend onderzoek.

behandeld werden of patiënten waarvan het ziekenhuis onbekend was, zijn niet meegenomen in de analyse.

Het op inhoudelijke gronden toewijzen van patiënten aan ziekenhuizen is een arbitraire beslissing. Het is mogelijk dat patiënten zijn toegewezen aan ziekenhuizen waar niet altijd daadwerkelijk de keuze voor een bepaalde behandeling is gemaakt. Dit is met name het geval als de keuze is gemaakt om patiënten toe te wijzen aan het diagnostisch ziekenhuis. Als voor de behandeling naar een ander ziekenhuis is verwezen, zal dat ziekenhuis de keuze voor behandeling nogmaals overwegen en mogelijk een andere beslissing maken. Wanneer in de analyses patiënten echter toegewezen zouden worden aan het ziekenhuis van behandeling, worden de patiënten die niet behandeld zijn, maar wel zijn doorgestuurd voor behandeling vanuit een ander ziekenhuis, niet meegenomen in de analyses. Dit leidt mogelijk tot bias. In het diagnostisch ziekenhuis wordt vaak al een keuze gemaakt voor behandeling (en indien nodig doorsturen) of niet, vandaar dat bij de analyses patiënten worden toegekend aan het diagnostisch ziekenhuis. In veel gevallen is het diagnostisch ziekenhuis hetzelfde ziekenhuis als het ziekenhuis waar de behandeling plaats vindt en is er dus geen sprake van bias of toewijzen aan het ‘verkeerde’ ziekenhuis.

Voor de variatie tussen ziekenhuizen is het minder van invloed aan welk ziekenhuis patiënten zijn toegewezen. De focus van dit rapport is niet om per ziekenhuis de gegeven zorg te evalueren, maar om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen in Nederland globaal in kaart te brengen.

Case mix: correctie voor patiënt- en tumorkenmerken
Variatie in behandeling tussen ziekenhuizen kan mogelijk voor een deel verklaard worden door variatie in patiënt- en tumorkenmerken, zoals leeftijd, geslacht of lokalisatie van de tumor. Voor patiënt- en tumorkenmerken (case mix) is in de analyses gecorrigeerd. Variatie die samenhangt met case mix is immers acceptabel en wijst op gepast gebruik van zorg.

Multilevel analyses: variatie in behandeling tussen ziekenhuizen
Met behulp van multivariabele multilevel analyse is per ziekenhuis het percentage patiënten dat een bepaalde behandeling kreeg berekend. Op deze manier is gecorrigeerd voor ziekenhuisgrootte en voor case mix. In de analyses zijn twee niveaus onderscheiden, het ziekenhuis en de individuele patiënt. Voor verschillen in case mix is gecorrigeerd door op het niveau van de patiënt alle patiënt- en tumorkenmerken die samenhangen met de behandelkeuze (bepaald op basis van medische relevantie en statistische significantie) toe te voegen in de multivariabele multilevel analyses.

Variatie in behandeling tussen ziekenhuistypes
Ook het ziekenhuistype kan zorgen voor variatie in behandeling. Complexe patiënten zullen immers vaker doorgestuurd worden naar meer gespecialiseerde ziekenhuizen. Naast variatie tussen ziekenhuizen is daarom ook gekeken naar variatie tussen

ziekenhuistypes. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen ‘academische’ (n=9, NKI/AVL is hierbij opgenomen), ‘topklinische’ (n=28) en ‘algemene’ ziekenhuizen (n=55).(Integraal kankercentrum Nederland 2014) Voor de geselecteerde zorgactiviteiten is ook het verloop in het aantal behandelde patiënten in Nederland over de periode 2007-2012 bekeken.

Patiëntprofielen

In dit rapport worden de volgende patiëntprofielen onderzocht:

Melanoom:

- Schildwachtklierprocedure bij melanoom stadium I-III[8]
- Radiotherapie bij melanoom stadium I-III met positieve lymfeklieren[9] .

Colorectaal carcinoom:

- Adjuvante chemotherapie bij coloncarcinoom stadium II/III[10]
- Chirurgie en preoperatieve chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom cT1/cT2[11]
- Adjuvante chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom stadium I-III[12]

Mammacarcinoom:

- Hormonale- en chemotherapie bij oudere patiënten met mammacarcinoom stadium II/III[13]
- Hormonale-, chemo-, en immunotherapie bij postmenopauzale patiënten zonder positieve lymfeklieren, met een tumor van 1,1 tot 2 cm, graad II, zonder HER2-overexpressie en >50% cellen met een positieve hormoonreceptoren[14]
- Radiotherapie na amputatie bij mammacarcinoom met 1-3 positieve lymfeklieren[15]
- Preoperatieve chemotherapie bij mammacarcinoom stadium cT2 en lymfeklierstatus cN0-2[16]

Prostaatcarcinoom:

- Prostatectomie/radiotherapie/hormoontherapie bij patiënten met hoog-risico prostaatcarcinoom
- Uitgestelde radiotherapie na prostatectomie met positieve snijvlakken[17] bij prostaatcarcinoom stadium I/III

---

8 Dit zijn melanomen zonder uitzaaiingen op afstand.
9 Lymfeklieren waarin tumorcellen aanwezig zijn.
10 Adjuvante therapie wordt gegeven aanvullend op de primaire behandeling (in dit geval chirurgie). Stadium II/III zijn uitgebreidere tumoren zonder uitzaaiingen op afstand.
11 Preoperatieve therapie wordt gegeven voorafgaand aan de primaire behandeling (in dit geval chirurgie).
12 Dit zijn alle tumoren zonder uitzaaiingen op afstand.
13 Dit zijn alle tumoren groter dan 2 cm zonder uitzaaiingen op afstand.
14 Stadium 1: tumor kleiner dan 2 cm. Bij Graad II lijken de tumorcellen niet op gezonde cellen, groeien ze meestal sneller en hebben ze de neiging aan elkaar te plakken. HER2-overexpressie is verhoogde aanwezigheid van HER2, een eiwit dat cellen aanzet tot delen. Positieve hormoonreceptoren betekent dat cellen gevoelig zijn voor oestrogeen en/of progesteron.
15 Amputatie betekent chirurgische verwijdering van de gehele borstklier.
16 Bij cT2 is de tumor tussen de 2 en 5 cm groot. Bij stadium N0-2 zijn er geen positieve lymfeklieren of zijn deze beperkt tot of de okselklieren of de interne borstklieren.
17 Dit betekent dat de tumor bij operatie niet geheel verwijderd is.

Longcarcinoom:

- Gelijktijdige/opeenvolgende chemo- en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium III[18]
- Chirurgie en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II
- Adjuvante chemotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II

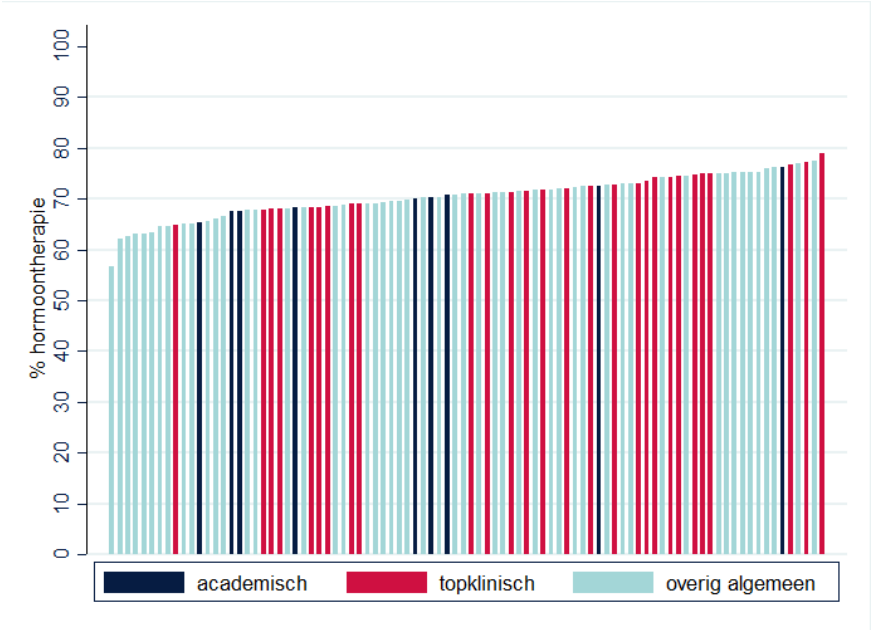
[18] Gelijktijdig = startdatum minder dan 30 dagen uit elkaar. Bij stadium III is sprake van een tumor die uitgebreid is naar de structuren rondom de long of waarbij lymfeklieren in de borstholte zijn aangedaan.

4 Leeswijzer

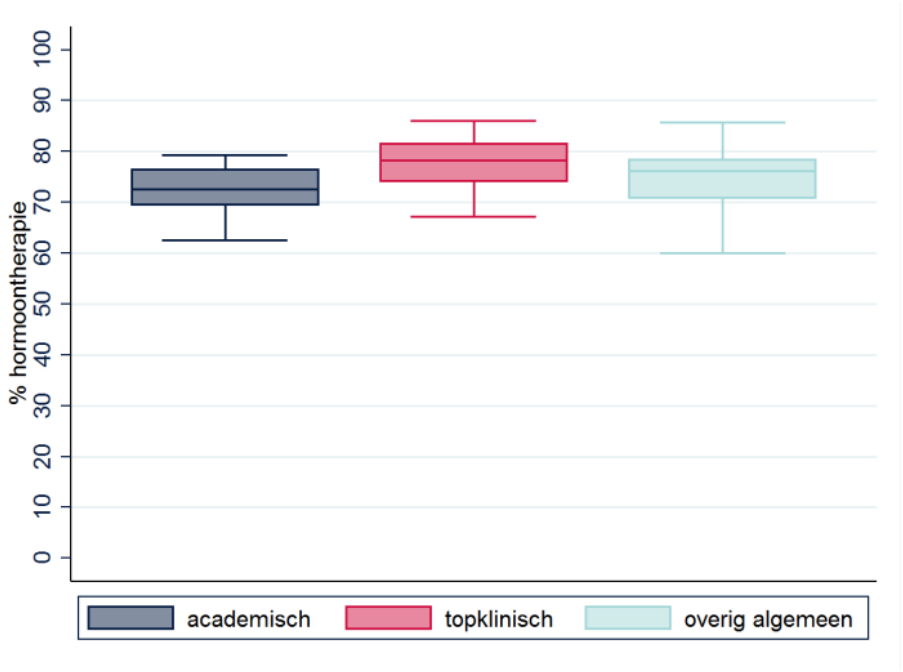
In dit rapport worden verschillende soorten grafieken gebruikt om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor de verschillende profielen inzichtelijk te maken.

Het eerste type grafiek geeft de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen weer. Hieronder ziet u een voorbeeld. Op de verticale as ziet u over welke therapie het gaat (in dit voorbeeld hormoontherapie). Elke staaf stelt een ziekenhuis voor. De kleur van de staaf geeft aan wat voor type ziekenhuis het is. Een zwarte staaf staat voor een academisch ziekenhuis/gespecialiseerd centrum, een rode voor een topklinisch ziekenhuis (STZ) en een blauwe voor een algemeen ziekenhuis.
Academische ziekenhuizen/gespecialiseerde centra worden vanaf nu academisch genoemd. De hoogte van de staaf geeft het percentage patiënten binnen het ziekenhuis weer dat de therapie heeft gekregen. Dit percentage is gecorrigeerd voor het aantal patiënten met het betreffende patiëntprofiel binnen het ziekenhuis en voor verschillende patiëntkenmerken (in het rapport wordt in de tekst onder de grafiek aangegeven waarvoor gecorrigeerd is).

In dit voorbeeld ziet u dat het percentage patiënten binnen dit patiëntprofiel dat hormoontherapie heeft gekregen varieert tussen ziekenhuizen van 55% tot bijna 80%. Het ziekenhuis met het laagste percentage is in dit voorbeeld een algemeen ziekenhuis. Om een indruk te krijgen hoeveel patiënten in een staafje (in een ziekenhuis) zitten, wordt in het rapport per grafiek aangegeven wat het gemiddeld aantal patiënten van alle ziekenhuizen was en hierbij wordt de standaarddeviatie (SD) weergegeven.



Een tweede type grafiek laat de variatie in behandeling zien voor de verschillende soorten ziekenhuizen (academisch, topklinisch, algemeen). Elk blok stelt een type ziekenhuis voor. De bovenste en onderste horizontale streep geven het ziekenhuis met het hoogste en laagste percentage weer, de middelste horizontale streep het gemiddelde percentage en het vierkant de 25% boven en onder het gemiddelde. In dit voorbeeld ziet u dat er weinig verschillen zijn tussen de drie typen ziekenhuizen.



5 Melanoom

Hoe vaak komt het voor

Wereldwijd krijgen steeds meer mensen melanoom.(Godar 2011) In Nederland zijn er per jaar ongeveer 5.000 nieuwe patiënten met maligne[19] melanoom. De overlevingskansen van patiënten met melanoom zijn de laatste jaren verbeterd door eerdere opsporing.(Takeuchi et al. 2004)

Patiëntprofielen

De volgende patiëntprofielen zijn onderzocht:

- Schildwachtklierprocedure bij melanoom stadium I-III[20]
- Radiotherapie bij melanoom stadium I-III met positieve lymfeklieren[21]

5.1 Schildwachtklierprocedure bij melanoom stadium I-III

Wanneer bij een melanoom uitzaaiing optreedt vindt dit bijna altijd plaats via het lymfestelsel.(Reintgen et al. 1994) Door de aanwezigheid van tumorcellen in de eerste lymfeklier te onderzoeken (schildwachtklierprocedure) kan bij patiënten zonder directe aanwijzingen voor uitzaaiingen een meer precieze prognose gegeven worden.(Nederlandse Melanoom Werkgroep 2012) Mogelijk zou de schildwachtklierprocedure ook tot betere ziektevrije overleving kunnen leiden (Morton et al. 2014), maar hierover is veel discussie.

Richtlijn

In de landelijke richtlijn uit 2005 werd de schildwachtklierprocedure niet tot de standaard diagnostiek gerekend. Er werd geadviseerd deze te reserveren voor patiënten die zo goed mogelijk geïnformeerd willen worden over hun prognose.(Vereniging van Integrale Kankercentra 2005)

De meest recente landelijke richtlijn uit 2012 adviseert om de schildwachtklierprocedure te verrichten bij patiënten met een pT-stadium 1b – 4b[22] om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren over de prognose. Bij patiënten met pT-stadium 1a[23] wordt een schildwachtklierprocedure afgeraden. Bij melanoom in het hoofd-halsgebied wordt geadviseerd alleen een schildwachtklierprocedure te verrichten bij voldoende ervaring en kennis over de potentiële complicaties van de ingreep. (Nederlandse Melanoom Werkgroep 2012)

---

[19] Kwaadaardig.
[20] Melanomen zonder uitzaaiingen op afstand.
[21] Bij positieve lymfeklieren zijn tumorcellen aanwezig in de lymfeklieren.
[22] Melanomen met een dikte van tenminste 1 cm of zweervorming.
[23] Melanomen met een dikte van minder dan 1 cm en zonder zweervorming.

Subgroepen
Op basis van de meest recente richtlijn uit 2012 zijn de volgende subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
pT1a	Schildwachtklierprocedure afgeraden	2012	Niveau 2
pT1b - 4b	Schildwachtklierprocedure aangeraden	2012	Niveau 2

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

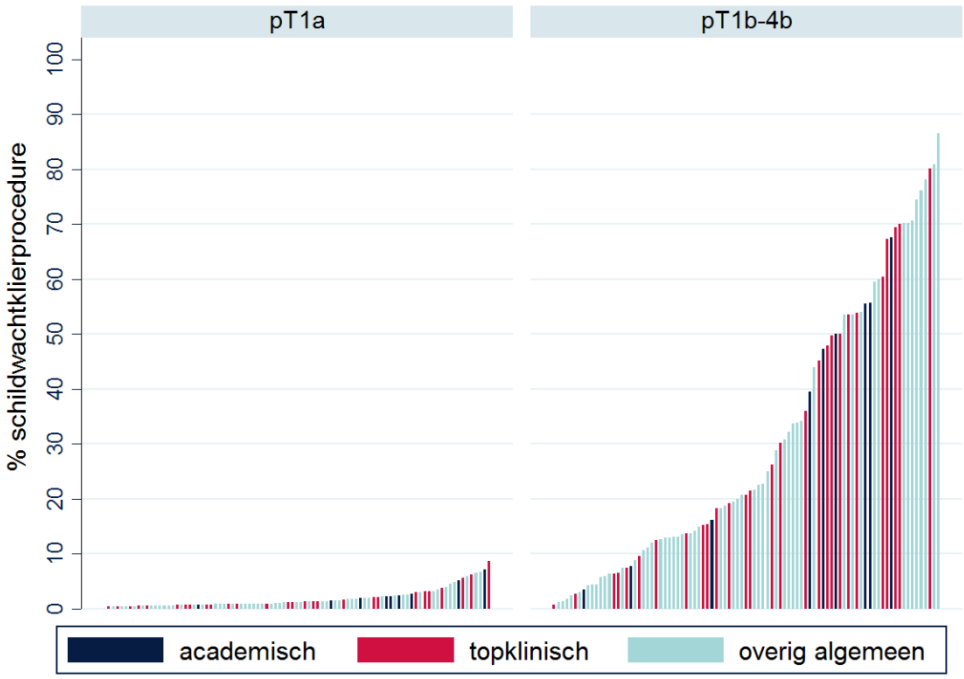
Patiënten
De analyses zijn uitgevoerd op 25.617 patiënten met melanoom stadium I-III in 91 ziekenhuizen, waarvan 9 academisch, 28 topklinisch en 54 algemene ziekenhuizen.

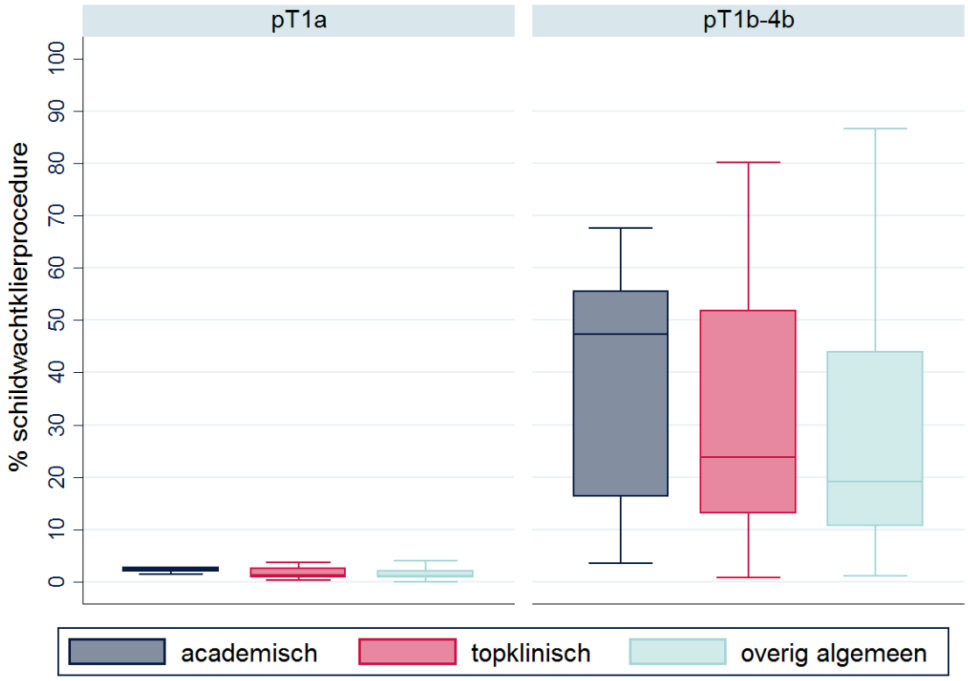
Verloop over de jaren
In de periode 2007-2012 werd bij 34% van de patiënten met pT1b - 4b een schildwachtklierprocedure uitgevoerd. Dit loopt op van 495 patiënten (26%) in 2007 tot 1.037 (43%) in 2012. Bij patiënten met pT1a werd bij 2% een schildwachtklierprocedure uitgevoerd, dit aantal varieert van 17 (1%) in 2007 tot 73 (3%) in 2012.

Variatie tussen ziekenhuizen
Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de therapeutische excisie[24] is uitgevoerd. Wanneer er geen therapeutische excisie plaats had gevonden, werd er gekeken naar het ziekenhuis van de eerste excisie[25] c.q. ziekenhuis van diagnose. Bij patiënten met pT1b - 4b verschilt het percentage patiënten dat een schildwachtklierprocedure onderging per ziekenhuis, van minder dan 1% tot 83% (mediaan 22 %) (figuur 1a). Bij patiënten met pT1a loopt de variatie van minder dan 1% tot 13% (mediaan 1%). Hierbij maakt het type ziekenhuis niet uit (figuur 1b).

[24] Wanneer melanoom is vastgesteld wordt met een grote marge de hele tumor weggesneden.
[25] Om melanoom vast te stellen wordt een klein stukje weefsel weggenomen, een excisie.

Figuur 1a en 1b. Het percentage patiënten met pT1a en pT1b – pT4b melanoom waarbij een schildwachtklierprocedure is uitgevoerd per ziekenhuis en ziekenhuistype in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en case mix: kalenderjaar, leeftijd, pT-stadium en lokalisatie van de tumor.





Wanneer we ons beperken tot de periode 2011/2012 (de jaren waarin de meest recente richtlijn van kracht was) dan varieert het percentage patiënten met pT1b-4b bij wie een schildwachtklierprocedure werd uitgevoerd van 1% tot 86 % (mediaan 22%).

Conclusie en beschouwing

Het percentage uitgevoerde schildwachtklierprocedures bij patiënten met pT1b - 4b per ziekenhuis verschilt van 1% tot 87%. Hier zijn verschillende mogelijke oorzaken voor. In de voorgaande richtlijn uit 2005 werd de schildwachtklierprocedure expliciet niet tot de standaarddiagnostiek gerekend. Pas sinds 2012 wordt in de richtlijn de schildwachtklierprocedure aangeraden om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren over hun diagnose. Bovendien is er veel discussie over het nut van de schildwachtklierprocedure. Mogelijk leidt de schildwachtklierprocedure tot betere ziektevrije overleving, maar waarschijnlijk niet tot een betere totale overleving.(Morton et al. 2014) Als laatste wordt ook in de huidige richtlijn bij patiënten met een melanoom in het hoofd-halsgebied (12%) alleen een schildwachtklierprocedure aangeraden bij voldoende expertise. (Nederlandse Melanoom Werkgroep 2012)

5.2 Radiotherapie bij melanoom stadium I-III met positieve lymfeklieren

Richtlijn

De landelijke richtlijnen uit zowel 2005 als 2012 geven aan dat het overwogen kan worden om lymfeklieren te bestralen wanneer bij de schildwachtklierprocedure of bij een punctie uitzaaiingen in de lymfeklieren worden gevonden en deze lymfeklieren niet chirurgisch verwijderd kunnen worden.(Nederlandse Melanoom Werkgroep 2012)

Subgroepen

Op basis van de meest recente richtlijn uit 2012 zijn er binnen de patiënten met stadium I-III met positieve lymfeklieren geen subgroepen te maken.

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Stadium I-III met positieve lymfeklieren	Radiotherapie overwegen	2005 2012	Geen niveau Niveau 3

Patiënten

1.885 patiënten met stadium I-III melanoom met positieve lymfeklieren. Zij werden behandeld in 89 ziekenhuizen.

Verloop over de jaren

In de periode 2007-2012 werden in totaal 87 patiënten met melanoom stadium I-III en positieve lymfeklieren behandeld met radiotherapie (5%). De patiënten met positieve lymfeklieren werden gediagnosticeerd in 49 verschillende ziekenhuizen, waarbij de meeste ziekenhuizen minder dan 5 patiënten diagnosticeerden. De aantallen waren gelijk

verdeeld over de jaren. Gezien deze lage aantallen is verdere analyse naar variatie in behandeling tussen ziekenhuizen niet zinvol.

Conclusie

Patiënten met melanoom stadium I-III met positieve lymfeklieren worden nauwelijks behandeld met radiotherapie. Dit komt overeen met de verwachting op basis van de richtlijn.

6 Colorectaal carcinoom

Hoe vaak komt het voor

Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende kankersoort in Nederland. Het aantal nieuwe patiënten is de laatste jaren gestegen tot meer dan 13.000 in 2012.(Integraal kankercentrum Nederland) Ongeveer 5.000 patiënten overlijden ieder jaar aan deze vorm van kanker.(Integraal kankercentrum Nederland)

Patiëntprofielen

De volgende patiëntprofielen zijn onderzocht:

- Adjuvante chemotherapie bij coloncarcinoom stadium II/III[26]
- Chirurgie en preoperatieve chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom cT1/cT2[27]
- Adjuvante chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom stadium I-III[28]

6.1 Adjuvante chemotherapie bij coloncarcinoom stadium II/III

Na een operatie voor coloncarcinoom kan aanvullend adjuvante chemotherapie gegeven worden. Hiermee kunnen tumorcellen die mogelijk zijn achtergebleven alsnog worden gedood. (Moertel et al. 1990, André et al. 2009) De voordelen van chemotherapie (minder kans op terugkeer) moeten afgewogen worden tegen de nadelen (bijwerkingen). Als de patiënt een gunstige prognose heeft, en de kans op terugkeer van de kanker dus klein is, is het geven van adjuvante therapie niet zinvol. Voor patiënten met stadium III verbetert adjuvante chemotherapie de overleving.(Moertel et al. 1990) Voor stadium II is dit minder duidelijk, omdat zij over het algemeen een betere prognose hebben. Bij een subgroep met hoog-risico kenmerken[29] zou adjuvante chemotherapie wel zinvol kunnen zijn. Wanneer er sprake is van microsatellietinstabiliteit, een indicator voor defecten in het herstelmechanisme van het DNA, hebben patiënten een gunstigere prognose en heeft chemotherapie ook minder effect.(Des Guetz et al. 2009, Sargent et al. 2010, Sinicrope et al. 2011)

Richtlijn

De landelijke richtlijn coloncarcinoom uit 2008 en de meest recente landelijke richtlijn colorectaal carcinoom uit 2014 raden beide aan om patiënten met stadium III te behandelen met adjuvante chemotherapie. Bij patiënten met een hoog risico stadium II kan adjuvante chemotherapie overwogen worden. In de richtlijn van 2014 werd een

---

[26] Adjuvante therapie wordt gegeven aanvullend op de primaire behandeling (in dit geval chirurgie). Stadium II/III zijn uitgebreidere tumoren zonder uitzaaiingen op afstand.

[27] Preoperatieve therapie wordt gegeven voorafgaand aan de primaire behandeling (in dit geval chirurgie).

[28] Dit zijn alle tumoren zonder uitzaaiingen op afstand.

[29] Hierbij gaat het vooral om een tumor die uitgebreid is in de omgeving en een beperkt aantal onderzochte lymfeklieren, waardoor uitzaaiing naar de lymfeklieren gemist zou kunnen zijn.

uitzondering gemaakt voor patiënten met microsatelliet instabiliteit[30], waarbij adjuvante chemotherapie werd afgeraden. Bij patiënten met een laag risico stadium II wordt adjuvante chemotherapie afgeraden. Oudere leeftijd (>70 jaar) is geen reden om een adjuvante behandeling niet toe te dienen of de behandeling aan te passen.(Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2008, Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2014)

Subgroepen

Omdat microsatellietinstabiliteit niet in de NKR wordt geregistreerd, zijn er op basis van de richtlijn uit 2008 en 2014 twee subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Stadium II	Gemengd* wat betreft het aan- of afraden van adjuvante chemotherapie	2014	Niveau 1
Stadium III	Adjuvante chemotherapie aangeraden	2008 2014	Niveau 2 Niveau 1

*Zowel patiënten met hoog risico zonder microsatellietinstabiliteit (adjuvante chemotherapie aangeraden) als patiënten met laag risico of microsatellietinstabiliteit (adjuvante chemotherapie afgeraden).

Patiënten

Analyses zijn uitgevoerd op 28.187 patiënten, waarvan 15.275 stadium II hadden en 12.912 stadium III. Deze patiënten zijn behandeld in 91 ziekenhuizen, dit waren 9 academische, 28 topklinische en 54 algemene ziekenhuizen.

Verloop over de jaren

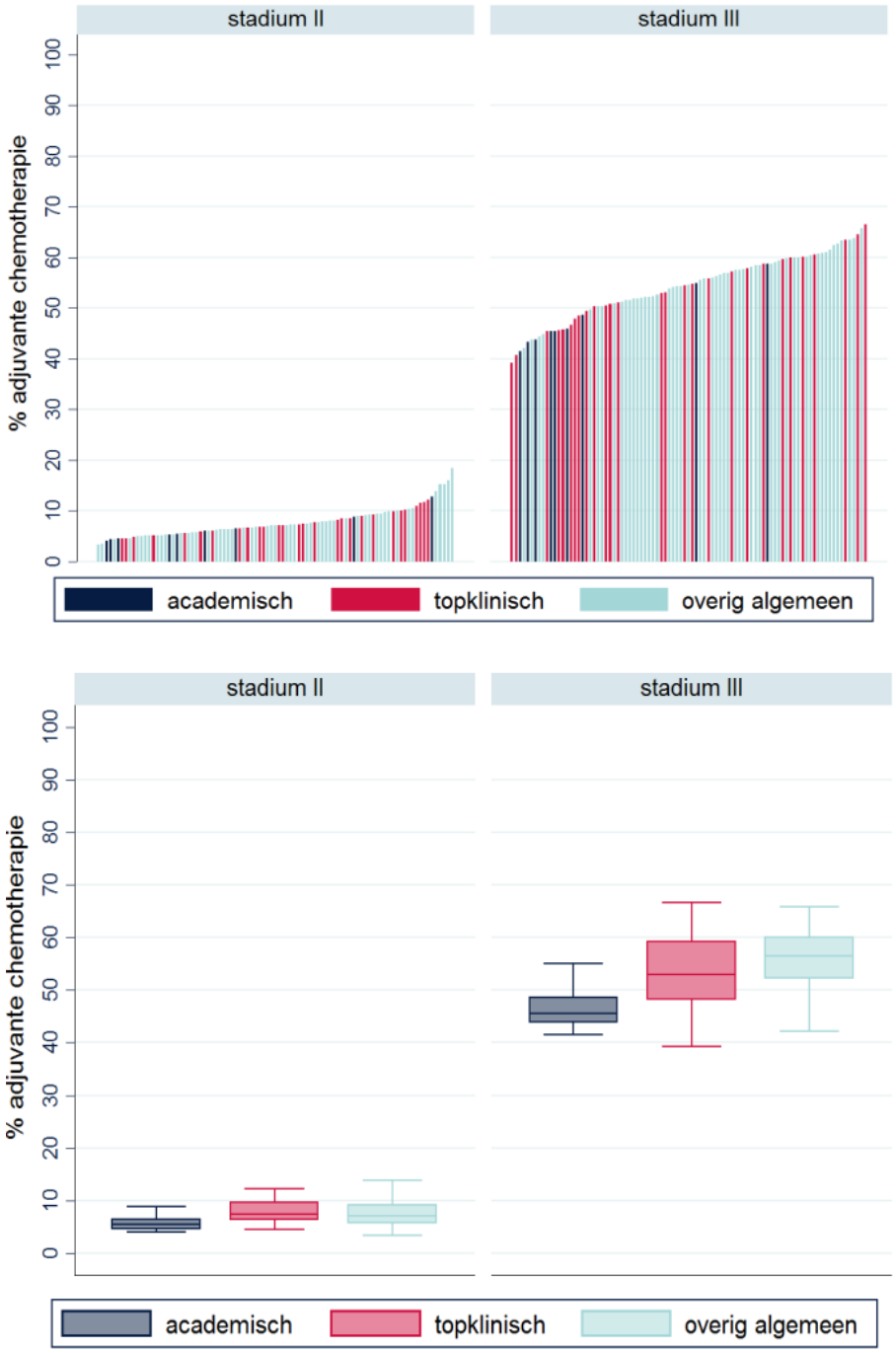
In de periode 2007-2012 kregen 7.671 patiënten (59%) met stadium III adjuvante chemotherapie. Dit aantal liep licht op, van 1.152 patiënten (57%) in 2007 tot 1.372 patiënten (61%) in 2012. Van de patiënten met stadium II kregen in de periode 2007-2012 1.222 patiënten (8%) adjuvante chemotherapie toegediend. Dit percentage bleef stabiel gedurende deze jaren, het absolute aantal schommelde tussen 196 (8%) en 209 (8%).

Variatie tussen ziekenhuizen

Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. In beide subgroepen varieert het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg tussen de ziekenhuizen. De variatie loopt van 3% tot 18% (mediaan 7%) bij patiënten met stadium II en van 39% tot 66% (mediaan 55%) bij patiënten met stadium III (figuur 2a). Voor patiënten met stadium II verschilt de kans op het krijgen van adjuvante chemotherapie tussen de typen ziekenhuizen niet. Patiënten met stadium III die geopereerd zijn in academische ziekenhuizen werden significant minder vaak behandeld met adjuvante chemotherapie vergeleken met patiënten die in algemene ziekenhuizen zijn geopereerd (p<0,001) (figuur 2b).

[30] Een indicator voor defecten in het herstelmechanisme van het DNA.

Figuur 2a en 2b. Het percentage patiënten met stadium II/III coloncarcinoom dat behandeld is met adjuvante chemotherapie per ziekenhuis en ziekenhuistype in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen de subgroep per ziekenhuis en case mix: kalenderjaar, geslacht, leeftijd en lokalisatie van de tumor.



Conclusie en beschouwing
Vooral bij stadium III varieert het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie krijgt tussen de ziekenhuizen. Voor patiënten met stadium III raadt zowel de richtlijn uit 2008 als die uit 2014 aan te behandelen met deze therapie. Dit wordt in de praktijk echter niet altijd gedaan; er is variatie tussen de ziekenhuizen in het percentage patiënten met stadium III dat adjuvante chemotherapie kreeg. De variatie loopt van 39% tot 66%.

6.2 Chirurgie en preoperatieve chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom cT1/cT2

De toegevoegde waarde van preoperatief behandelen van patiënten met T1/T2 rectumcarcinoom die een operatie ondergaan, wordt bepaald door de vooraf ingeschatte kans op een lokaal recidief. Deze kans wordt ingeschat aan de hand van een preoperatieve MRI. Bij een hoge kans kan vooraf aan de operatie (preoperatief) al bestraald worden en/of chemotherapie gegeven worden. Een systematische review toonde aan dat preoperatieve radiotherapie de kans op een lokaal recidief vermindert en dat de sterfte aan rectumcarcinoom daalt met 5%. Dit ging echter gepaard met een sterfte toename van 4% aan andere doodsoorzaken.(Colorectal Cancer Collaborative Group 2001) De winst van preoperatieve therapie dient dus afgewogen te worden tegen de nadelen.

Richtlijn
In de richtlijn rectumcarcinoom uit 2008 werd bij patiënten met een T1 tumor zonder positieve lymfeklieren een preoperatieve behandeling afgeraden. Bij patiënten met T2 tumoren werd preoperatieve radiotherapie aangeraden, hoewel werd genoemd dat de overlevingswinst niet was aangetoond.(Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2008)
De meest recente landelijke richtlijn uit 2014 maakt voor dit patiëntprofiel onderscheid op basis van de klinische stadiëring van de lymfeklieren (cN). Bij patiënten zonder positieve lymfeklieren[31] (cN0) wordt geen preoperatieve behandeling aangeraden. Preoperatieve radiotherapie wordt aangeraden bij patiënten met cN1 (tumorcellen in maximaal 3 regionale lymfeklieren). Bij patiënten met cN2 (tumorcellen in 4 of meer regionale lymfeklieren) en bij patiënten met positieve extramesorectale[32] lymfeklieren wordt preoperatieve chemoradiatie[33] aangeraden.(Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2014)

[31] Lymfeklieren waarin tumorcellen aanwezig zijn.
[32] Buiten de mesorectale fascie (vlies dat het vetweefsel rond het rectum omgeeft).
[33] De conclusies in dit onderdeel van de richtlijn zijn verdeeld in de niveaus hoog, matig en laag in plaats van in de niveaus 1-4.

Subgroepen
Op basis van de richtlijn uit 2014 zijn drie subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
cN0 en afstand van tumor tot de mesorectale fascie* >1 mm	Geen preoperatieve therapie aangeraden	2014	matig[34]
cN1 en afstand van tumor tot de mesorectale fascie* >1 mm	Preoperatieve radiotherapie aangeraden	2014	matig
cN2 / extramesorectale pathologische klieren* (elke N)	Preoperatieve chemoradiatie aangeraden	2014	matig

*Wegens ontbreken van informatie met betrekking tot de afstand tot de mesorectale fascie en extramesorectale pathologische klieren in de NKR data zijn deze gegevens niet meegenomen in het identificeren van de subgroepen.

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Patiënten
Analyses zijn uitgevoerd op 2.057 patiënten met T1/T2 rectumcarcinoom[35], waarvan 1.789 patiënten met cN0, 248 met cN1 en 20 met cN2, die behandeld zijn in 77 ziekenhuizen. Dit waren 3 academische, 28 topklinische en 42 algemene ziekenhuizen.

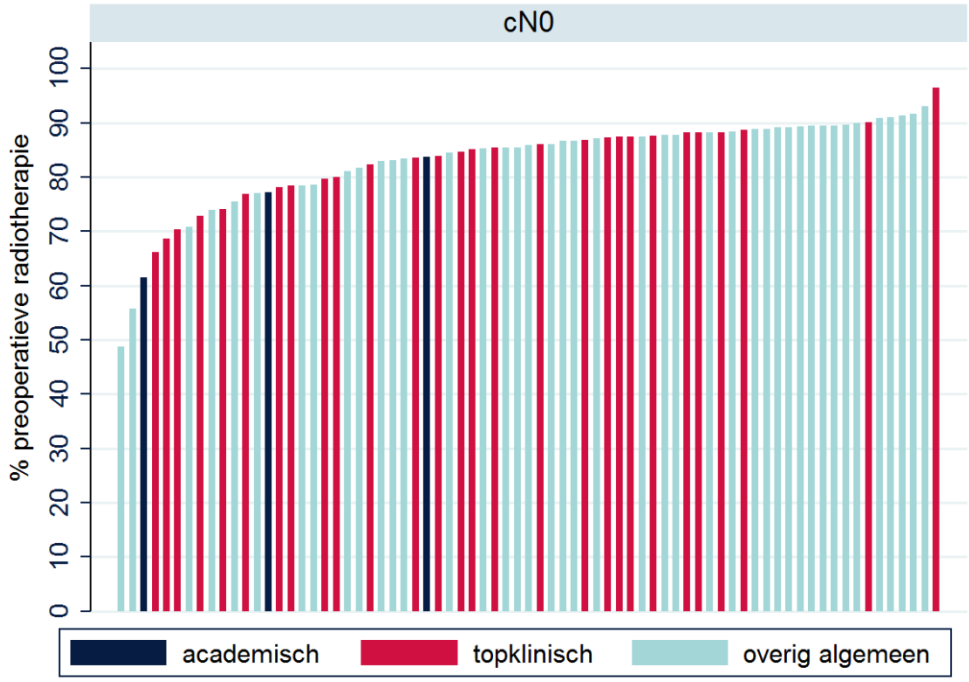
Verloop over de jaren
Van alle patiënten binnen dit patiëntprofiel met cN0 kregen 1.449 patiënten (81%) een vorm van preoperatieve therapie. 1.350 patiënten (76%) kregen preoperatieve radiotherapie en 99 patiënten (6%) preoperatieve chemotherapie. In de periode 2007-2010 steeg het aantal patiënten dat preoperatieve radiotherapie kreeg van 144 (79%) tot 321 (87%). In 2011 en 2012 daalde het aantal licht, in 2012 kregen 303 patiënten (76%) preoperatieve radiotherapie. Het aantal patiënten dat preoperatieve chemotherapie kreeg, schommelde tussen 2007 en 2011 van 5 patiënten (3%) tot 28 patiënten (8%) en daalde licht in 2012 tot 24 patiënten (6%). Binnen dit patiëntprofiel waren er 248 patiënten met cN1. Hiervan werden er 141 patiënten (57%) behandeld met preoperatieve radiotherapie en 83 patiënten (34%) werden behandeld met preoperatieve chemotherapie.

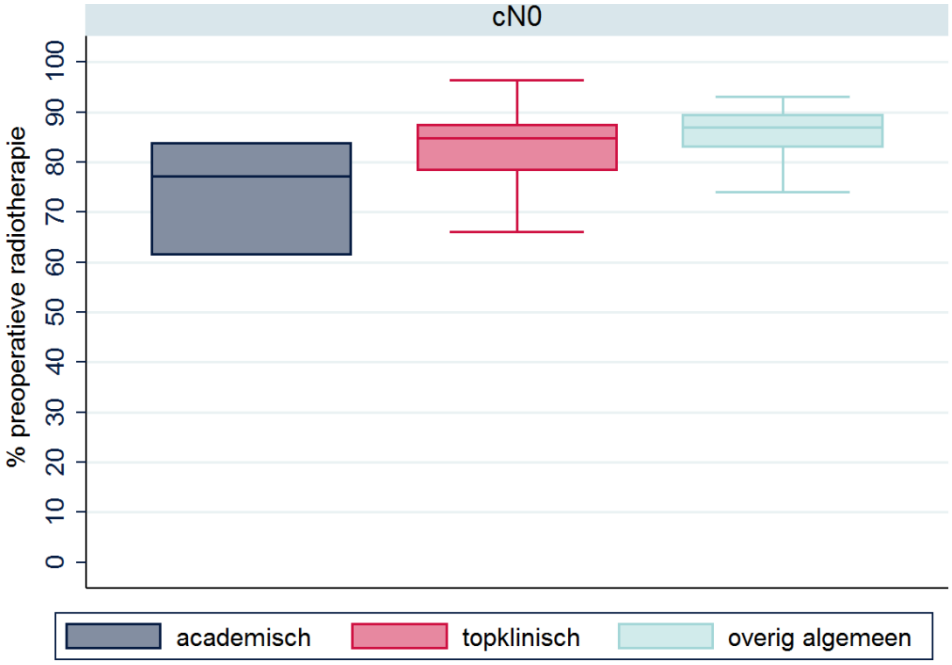
Variatie tussen ziekenhuizen
Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de diagnose werd gesteld.
Vanwege het lage aantal patiënten met cN1 en cN2 is analyses op ziekenhuisniveau niet zinvol. In de subgroep van patiënten met cN0 varieert het percentage dat preoperatieve radiotherapie krijgt tussen de ziekenhuizen van 49% tot 96% (mediaan 85%) (figuur 3a). In academische ziekenhuizen wordt significant minder preoperatieve radiotherapie gegeven dan in algemene ziekenhuizen (p=0,04) (figuur 3b). Het percentage patiënten dat

[34] De conclusies in dit onderdeel van de richtlijn zijn verdeeld in de niveaus hoog, matig en laag in plaats van in de niveaus 1-4.
[35] Patiënten met een dubbeltumor (zowel in de colon als in het rectum) zijn niet meegenomen in analyses.

preoperatieve chemotherapie krijgt varieert van 0-20%. Door het kleine aantal patiënten (99) dat preoperatieve chemotherapie krijgt zijn analyses op ziekenhuisniveau niet zinvol.

Figuur 3a en 3b. Het percentage patiënten met T1/T2 rectumcarcinoom en cN0 dat behandeld is met preoperatieve radiotherapie naar ziekenhuis en ziekenhuistype in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen deze subgroep per ziekenhuis en case mix: kalenderjaar, leeftijd en cT stadium.





Conclusie en beschouwing

In de periode 2007-2012 kreeg gemiddeld 81% van de patiënten binnen deze subgroep preoperatieve radiotherapie, dit verschilde tussen de ziekenhuizen van 49% tot 96%. Het beleid en de groepsindeling van dit patiëntprofiel zijn veranderd tussen de twee opeenvolgende richtlijnen. Dit maakt het lastig om de bestaande variatie tussen de ziekenhuizen te duiden. In de voorgaande richtlijn uit 2008 werd preoperatieve radiotherapie aangeraden voor patiënten met cN0 en T2 tumoren. De huidige richtlijn uit 2014 raadt af om patiënten met cN0 binnen dit profiel preoperatieve radiotherapie te geven. Binnen de subgroep met cN0 hebben 1.572 patiënten (88%) een T2 tumor. Van deze patiënten kreeg 84% preoperatieve radiotherapie, van de patiënten met T1 tumoren is dit 60%. Dus ook dit kan het percentage patiënten dat behandeld wordt met preoperatieve therapie niet geheel verklaren. Een klein deel van de variatie zou kunnen komen door mogelijke misclassificatie, het is denkbaar dat carcinomen in het overgangsgebied tussen colon en rectum als rectumcarcinomen zijn aangemerkt.

Door de verandering van de richtlijn is wel te zien dat voorafgaand aan een nieuwe richtlijn het beleid al verandert. Sinds 2011 was de inhoud van de richtlijn uit 2014 bekend en vanaf dat jaar werd een daling gezien in het aantal patiënten met cN0 dat pre-operatieve radiotherapie kreeg. Ten opzichte van 2010, toen 87% van de patiënten preoperatieve radiotherapie kreeg, daalde het percentage patiënten met cN0 dat pre-operatieve radiotherapie kreeg in 2011 (83%) en 2012 (76%). De verwachting is dat door de komst van de nieuwe richtlijn het percentage patiënten dat behandeld wordt met preoperatieve radiotherapie zal gaan dalen en consistent laag zal worden.

Het verschil tussen de typen ziekenhuizen komt mogelijk doordat de lobby voor de richtlijn in academische ziekenhuizen groter is.

6.3 Adjuvante chemo- en radiotherapie bij rectumcarcinoom stadium I-III

Bij coloncarcinoom is de waarde van chemotherapie na operatie (adjuvante chemotherapie) aangetoond.(Moertel et al. 1990, André et al. 2009) Doordat rectumcarcinoom minder vaak voorkomt is de waarde van adjuvante chemotherapie voor deze vorm van darmcarcinoom minder goed onderzocht. Omdat colon- en rectumcarcinoom overeenkomsten hebben, lijkt het mogelijk dat chemotherapie ook effectief is voor rectumcarcinoom. Recent onderzoek laat echter zien dat adjuvante chemotherapie bij rectumcarcinoom niet tot betere overleving leidt.(Bujko et al. 2010)

Richtlijn

De landelijke richtlijn rectumcarcinoom uit 2008 gaf aan dat er toen geen duidelijk advies gegeven kon worden over het wel of niet toedienen van adjuvante chemotherapie. Over adjuvante radiotherapie gaf de richtlijn geen advies.(Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2008)

De meest recente landelijke richtlijn uit 2014 geeft aan dat er geen indicatie is voor adjuvante chemotherapie bij rectumcarcinoom. Ook in deze versie van de richtlijn wordt over adjuvante radiotherapie voor dit patiëntprofiel geen advies gegeven.(Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren 2014)

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2008 en 2014 zijn er binnen de patiënten met rectumcarcinoom stadium I-III geen subgroepen te maken.

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Rectumcarcinoom stadium I-III	Adjuvante chemotherapie afgeraden	2014	Niveau 3

Patiënten

Analyses zijn uitgevoerd op 14.129 patiënten met rectumcarcinoom[36] stadium I-III die behandeld zijn in 90 ziekenhuizen. Dit waren 9 academische, 28 topklinische en 53 algemene ziekenhuizen.

Verloop over de jaren

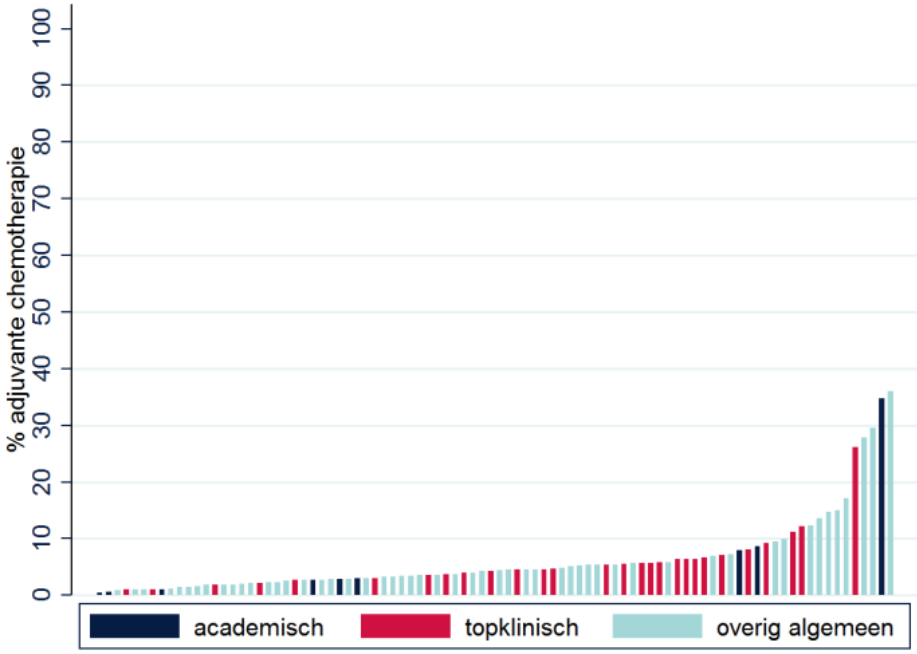
Gedurende de periode 2007-2012 kregen 1.342 patiënten (10%) adjuvante chemotherapie en 209 patiënten (2%) adjuvante radiotherapie. Het aantal patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg daalde van 244 (11%) in 2007 tot 160 (6%) in 2012.

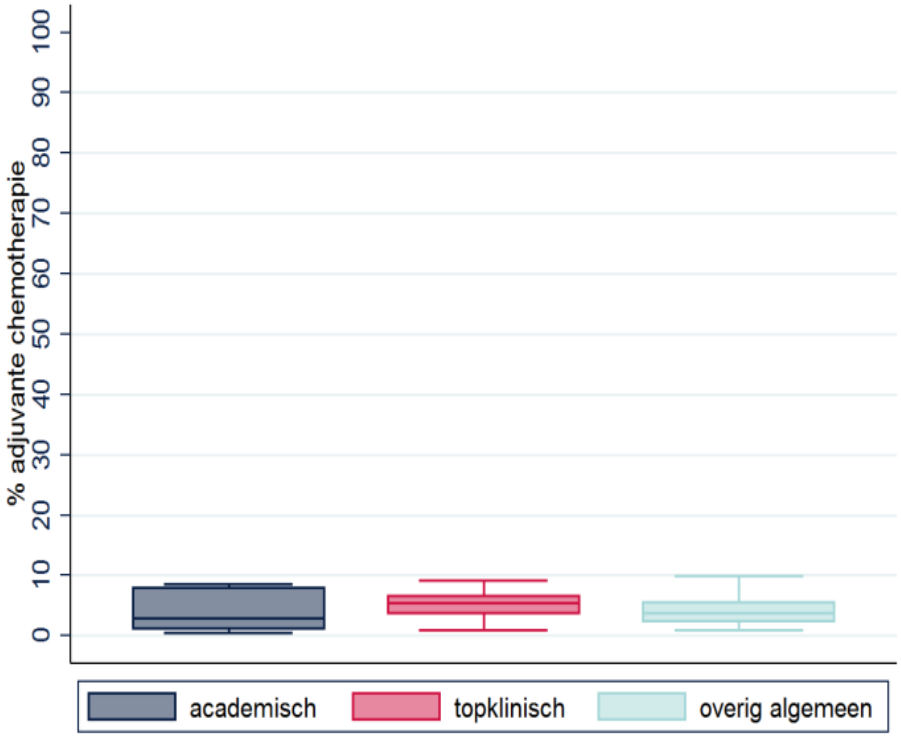
Variatie tussen ziekenhuizen

Door het lage aantal patiënten dat adjuvante radiotherapie kreeg, zijn verdere analyses voor deze behandeling niet mogelijk. Voor adjuvante chemotherapie loopt de variatie tussen de ziekenhuizen van minder dan 1% tot 36% (mediaan 4%) (figuur 4a). Het maakt geen verschil in welk type ziekenhuis een patiënt behandeld is (figuur 4b).

[36] Patiënten met een dubbeltumor (zowel in de colon als in het rectum) zijn niet meegenomen in analyses.

Figuur 4a en 4b. Het percentage patiënten met rectumcarcinoom stadium I-III dat behandeld is met adjuvante chemotherapie naar ziekenhuis en ziekenhuistype in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten per ziekenhuis binnen het patiëntprofiel en case mix: kalenderjaar, stadium en leeftijd.





Conclusie en beschouwing

In 78 van de 90 ziekenhuizen (87%) werd minder dan 10% van de patiënten behandeld met adjuvante chemotherapie. De richtlijn uit 2008 sprak zich niet sterk uit over het toedienen van adjuvante chemotherapie. De huidige richtlijn uit 2014 geeft aan dat er geen indicatie voor adjuvante chemotherapie is bij dit patiëntprofiel. De variatie kan mogelijk voor een deel verklaard worden door deelname aan de SCRIPT-studie. In deze studie kreeg een gedeelte van de patiënten adjuvante chemotherapie. Anderzijds spelen ook regionale verschillen mee: de meeste van de 12 ziekenhuizen waar meer dan 10% van de patiënten werd behandeld met adjuvante chemotherapie bevonden zich in twee regio's. Een klein deel van de variatie zou kunnen komen door mogelijke misclassificatie, het is denkbaar dat carcinomen in het overgangsgebied tussen colon en rectum als rectumcarcinomen zijn aangemerkt.

Het totaal aantal patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg daalde van 11% naar 6% in de periode 2007-2012. Er is dus een dalende tendens conform de huidige richtlijn. De verwachting is dat door de publicatie van de richtlijn in 2014 deze dalende tendens zich voortzet.

7 Mammacarcinoom

Hoe vaak komt het voor

In 2012 werd in Nederland bij ongeveer 14.000 mensen borstkanker vastgesteld. Daarmee is borstkanker de meest voorkomende vorm van kanker bij Nederlandse vrouwen. (Integraal kankercentrum Nederland)

Patiëntprofielen

De volgende patiëntprofielen zijn onderzocht:

- Hormonale- en chemotherapie bij oudere patiënten met mammacarcinoom stadium II/III[37]
- Hormonale-, chemo-, en immunotherapie bij postmenopauzale patiënten zonder positieve lymfeklieren, met een tumor van 1,1 tot 2 cm, graad II, zonder HER2-overexpressie en >50% cellen met positieve hormoonreceptoren[38]
- Radiotherapie na amputatie bij mammacarcinoom met 1-3 positieve lymfeklieren, met uitsluiting van stadium pT4
- Preoperatieve chemotherapie bij mammacarcinoom stadium cT2 en lymfeklierstatus N0-2[39]

7.1 Hormonale en chemotherapie bij oudere patiënten met mammacarcinoom stadium II/III

Door verbeterde effectiviteit leidt chemotherapie ook bij oudere patiënten tot een verbeterde overleving.(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005) Bij oudere patiënten met positieve hormoonreceptoren of een laag stadium is de overlevingswinst echter klein, met name als chronische ziektes of de algehele fitheid van de patiënt de keuze voor het type chemotherapie beperken. De specialist beoordeelt of de patiënt fit is, hier zit een bepaalde mate van subjectiviteit in die tot gevolg kan hebben dat er variatie tussen ziekenhuizen kan bestaan in het geven van chemotherapie bij oudere patiënten.

Richtlijn

De richtlijn uit 2005 en 2008 raadde aan om patiënten >70 jaar met positieve hormoonreceptoren (ER+ en/of PR+) binnen dit patiëntprofiel te behandelen met hormoontherapie.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2008) Bij patiënten >70 jaar

---

[37] Dit zijn alle tumoren groter dan 2 cm zonder uitzaaiingen op afstand.

[38] Stadium 1: tumor kleiner dan 2 cm. Bij Graad II lijken de tumorcellen niet op gezonde cellen, groeien ze meestal sneller en hebben ze de neiging aan elkaar te plakken. HER2-overexpressie is verhoogde aanwezigheid van HER2, een eiwit dat cellen aanzet tot delen. Positieve hormoonreceptoren betekent dat cellen gevoelig zijn voor oestrogeen en/of progesteron.

[39] Bij cT2 is de tumor tussen de 2 en 5 cm groot. Bij stadium N0-2 zijn er geen positieve lymfeklieren of zijn deze beperkt tot of de okselklieren of de interne borstklieren.

met negatieve hormoonreceptoren (ER- en PR-) kon geen behandeladvies m.b.t. chemotherapie gegeven worden. De meest recente richtlijn uit 2012 gaf hetzelfde advies voor aan patiënten met positieve hormoonreceptoren, maar gaf aan dat patiënten met negatieve hormoonreceptoren (ER- en PR-) die fit waren chemotherapie zonder hormoontherapie overwogen kon worden.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2012)

De richtlijn van 2008 (idem aan 2012) is als uitgangspunt genomen om de resultaten in eerste instantie te duiden, aangezien deze richtlijn de meeste jaren van de onderzochte periode leidend was.

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2005, 2008 en 2012 zijn de volgende drie subgroepen gemaakt:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
ER+ en/of PgR+ met operatie	Hormoontherapie aangeraden	2005 2008 2012	Niveau 1 Niveau 1 Niveau 1
ER+ en/of PgR+ zonder operatie	Hormoontherapie aangeraden	2005 2008 2012	Niveau 1 Niveau 1 Niveau 1
ER- en PgR-	Chemotherapie overwegen (afhankelijk van fitheid patiënt)	2012	Geen niveau

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Patiënten

De analyses zijn uitgevoerd op 12.094 patiënten boven de 70 jaar met stadium II/III mammacarcinoom uit 92 ziekenhuizen. Dit waren 9 academische, 28 topklinische en 55 algemene ziekenhuizen.

Verloop over de jaren

Binnen de groep met positieve hormoonreceptoren die een operatie ondergingen kregen in totaal 6.699 (87%) patiënten hormoontherapie. Dit aantal liep op van 1.041 patiënten (81%) in 2007 tot 1.205 patiënten (88%) in 2012. Van de patiënten zonder operatie kregen bijna alle patiënten hormoontherapie (2.675 patiënten, 94%). Ook hier steeg het aantal patiënten dat hormoontherapie kreeg over de jaren, van 350 patiënten in 2007 tot 559 patiënten in 2012. Omdat het aantal patiënten in de hele groep steeg, bleef het percentage stabiel. Bij de groep met negatieve hormoonreceptoren kregen 74 patiënten (5%) hormoontherapie.

Na operatie kregen in totaal 320 patiënten (4%) met positieve hormoonreceptoren chemotherapie. Dit aantal steeg van 25 (2%) in 2007 tot 81 patiënten (7%) in 2012. Bij

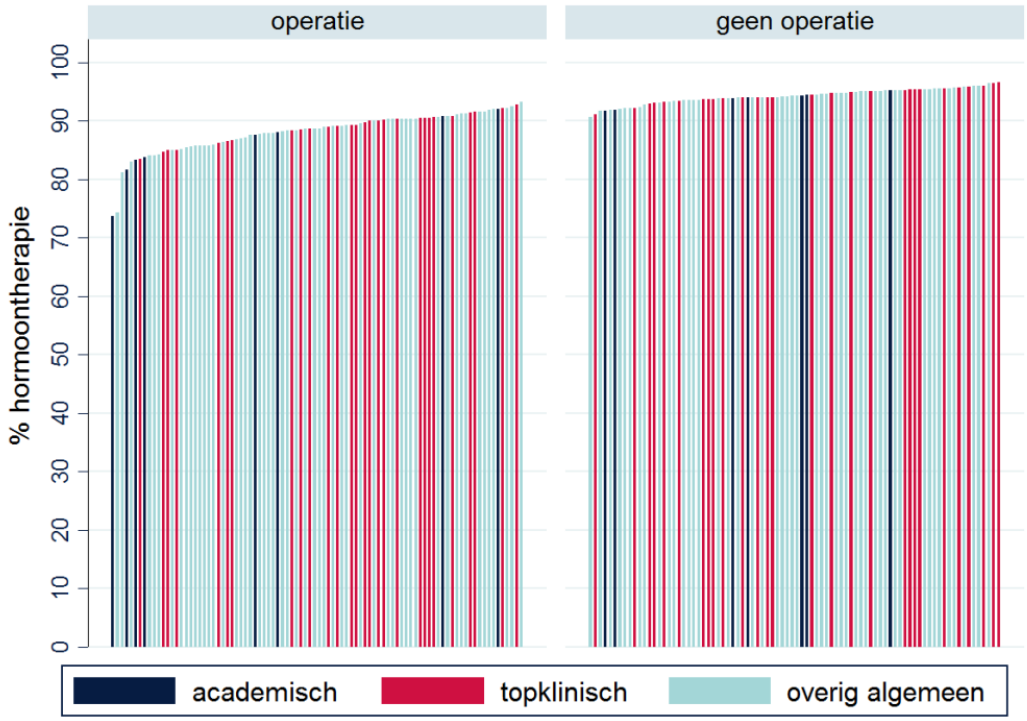
patiënten met negatieve receptoren kregen in totaal 254 patiënten (16%) chemotherapie na operatie. Dit aantal steeg van 25 patiënten (10%) in 2007 tot 52 patiënten (19%) in 2012.

Variatie tussen ziekenhuizen

Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. Wanneer er geen operatie was uitgevoerd, is gekeken naar het ziekenhuis van diagnose. Het percentage patiënten met positieve receptoren dat hormoontherapie kreeg varieert tussen de ziekenhuizen van 74% tot 93% (mediaan 89%) voor patiënten met een operatie en van 91% tot 97% (mediaan 95%) voor patiënten zonder operatie (figuur 5). Patiënten met een operatie worden in academische ziekenhuizen minder vaak met hormoontherapie behandeld (p=0,03) dan in algemene ziekenhuizen. Bij patiënten zonder operatie maakt het type ziekenhuis niet uit.

Het toepassen van chemotherapie bij patiënten met negatieve receptoren en operatie varieert van 4% tot 30% (mediaan 7%) en bij patiënten met een of meer positieve receptoren en operatie van minder dan 1% tot 5% (mediaan 1%). Patiënten met negatieve receptoren die geopereerd zijn in een topklinisch ziekenhuis krijgen minder vaak chemotherapie dan patiënten die geopereerd zijn in een algemeen ziekenhuis (p=0,03).

Figuur 5. Percentage patiënten boven de 70 jaar met mammacarcinoom stadium II/III en positieve hormoonreceptoren met en zonder operatie dat behandeld is met hormoontherapie in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen de subgroep per ziekenhuis en case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium.



Conclusie en beschouwing

In de periode 2007-2012 kreeg 89% van de patiënten waarbij hormoontherapie was aangeraden ook daadwerkelijk deze vorm van therapie. Er is relatief weinig variatie tussen ziekenhuizen, het percentage patiënten dat hormonale therapie krijgt als dit is aangeraden verschilt van 74% tot 93% tussen ziekenhuizen als patiënten eerst geopereerd zijn en van 91% tot 97% als patiënten vooraf geen operatie hebben gehad. De richtlijn zoals geldend vanaf 2008 en herhaald in 2012 wordt in grote mate toegepast. Dit geldt zeker voor patiënten zonder operatie, waarvan 94% hormoontherapie kreeg.

Bij patiënten met negatieve hormoonreceptoren werd 16% van de patiënten behandeld met chemotherapie. De richtlijnen uit 2005 en 2008 gaven geen advies over chemotherapie bij deze patiënten, de richtlijn uit 2012 gaf aan dat chemotherapie te overwegen was. De variatie tussen ziekenhuizen loopt van 4 tot 30%, de richtlijn laat hier ook ruimte voor. Chemotherapie wordt alleen bij fitte patiënten aangeraden en pas sinds 2012. De specialist beoordeelt of de patiënt fit is. Hier zit een bepaalde mate van subjectiviteit in die tot gevolg kan hebben dat er variatie tussen ziekenhuizen kan bestaan in het geven van chemotherapie bij oudere patiënten.

7.2 Hormonale-, chemo-, en immunotherapie bij postmenopauzale patiënten zonder positieve lymfeklieren, met een tumor van 1,1 tot 2 cm, graad II, een negatieve Her2 receptor en >50% cellen met een positieve hormoonreceptor

Belangrijke voorspellers van de aanwezigheid van uitzaaiingen zijn positieve oksellymfeklieren, een grote tumor , een hoge graad, lage leeftijd van patiënt, en de aanwezigheid van HER2-overexpressie. Bij kleine tumoren (1,1-2 cm) met graad II zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren en positieve receptorstatus wordt doorgaans zowel hormoontherapie als chemotherapie aangeraden, maar als het gaat om postmenopauzale patiënten met een Her2 negatieve tumor (relatief gunstig) kan ook gekozen worden voor behandeling met alleen hormoontherapie.(Siesling et al. 2014)

Richtlijn

De richtlijn uit 2005 gaf geen advies ten aanzien van dit specifieke patiëntprofiel.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2005) Dit patiëntprofiel werd voor het eerst genoemd in de richtlijn uit 2008. Deze richtlijn raadt aan om patiënten in dit patiëntprofiel hormoontherapie te geven, waarbij toevoeging van chemotherapie te overwegen valt. Over immunotherapie wordt in de richtlijn niets gezegd.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2008) De meest recente richtlijn uit 2012 adviseert hetzelfde als de richtlijn uit 2008.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2012)

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2008 (idem aan 2012) zijn er binnen dit patiëntprofiel geen subgroepen te maken.

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Postmenopauzale patiënten zonder positieve lymfeklieren, met een tumor van 1,1 tot 2 cm, graad II, een negatieve Her2 en >50% cellen met een positieve hormoonreceptor	Hormoontherapie aangeraden, toevoeging van chemotherapie valt te overwegen	2008 2012	Niveau 1 Niveau 1

Patiënten

De analyses zijn uitgevoerd op in totaal 5.884 patiënten. Deze patiënten zijn behandeld in 90 ziekenhuizen, waarvan 9 academisch, 28 topklinisch en 53 algemene ziekenhuizen.

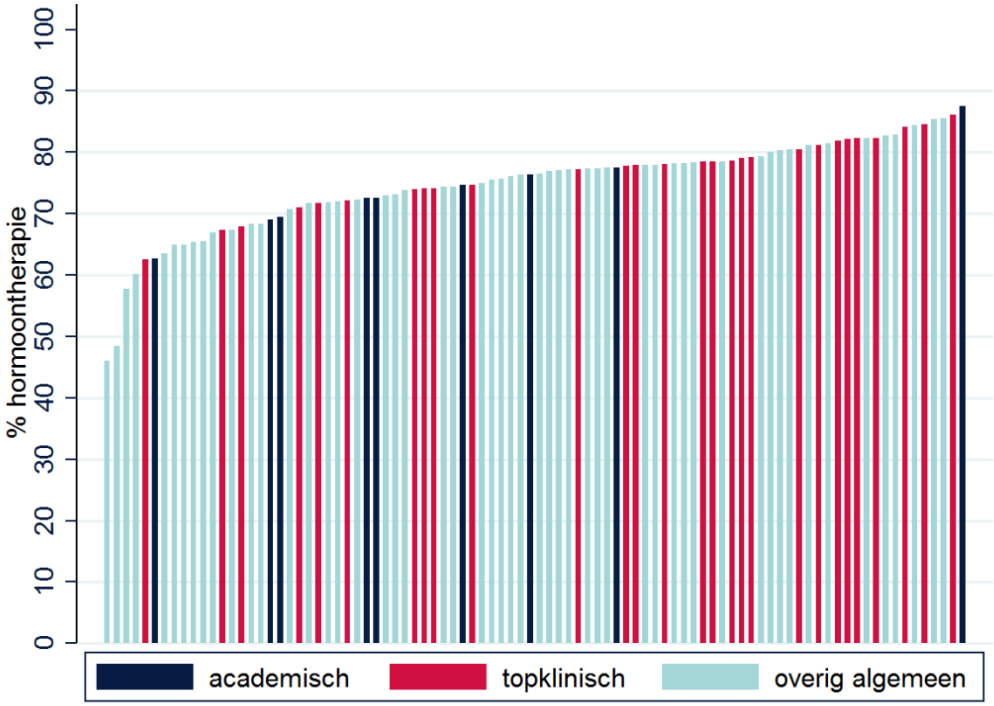
Verloop over de jaren

Van alle patiënten binnen dit profiel kregen 4.155 patiënten (71%) hormoontherapie. Bij 861 patiënten (21%) werd dit gecombineerd met chemotherapie,51 patiënten (5%) kregen chemotherapie zonder hormoontherapie en 6 patiënten kregen immunotherapie. Het aantal patiënten dat hormoontherapie kreeg steeg van 153 (17%) in 2007 tot 965 (88%) in 2012. Het aantal patiënten waarbij hormoontherapie gecombineerd werd met chemotherapie steeg van 18 (2%) in 2007 tot 195 (20%) in 2010 en daalde toen weer tot 166 (15%) in 2012.

Variatie tussen ziekenhuizen

Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. Wanneer er geen operatie was uitgevoerd, is er gekeken naar het ziekenhuis van diagnose. Het percentage patiënten dat behandeld is met hormoontherapie varieert per ziekenhuis van 46% tot 88% (mediaan 77%) (figuur 6). Het type ziekenhuis is niet van invloed op de gekozen behandeling. Het percentage waarbij dit gecombineerd werd met chemotherapie varieert tussen de ziekenhuizen van 2% tot 34% (mediaan 7%). In academische ziekenhuizen wordt significant vaker hormoontherapie met chemotherapie gegeven dan in algemene ziekenhuizen (p=0,002).

Figuur 6. Percentage patiënten >50 jaar met mammacarcinoom dat behandeld is met hormoontherapie per ziekenhuis in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium.



Conclusie en beschouwing

Het percentage patiënten dat behandeld is met hormoontherapie varieert tussen ziekenhuizen van 46% tot 88%. De richtlijn uit 2005 raadde geen therapie aan, terwijl de richtlijn uit zowel 2008 als 2012 aanraadt om patiënten in deze groep hormoontherapie te geven. Deze verandering in de richtlijn is goed terug te zien in het sterk stijgend aantal patiënten dat hormoontherapie kreeg in de periode 2007-2012. In 2007 kreeg 17% van de patiënten hormoontherapie, in 2012 werd 88% van de patiënten behandeld met hormoontherapie.

7.3 Radiotherapie na amputatie bij mammacarcinoom met 1-3 positieve lymfeklieren

Bij ongeveer een derde van alle vrouwen met mammacarcinoom wordt de borst geamputeerd. Dit gebeurt vaker bij een grote kwaadaardige tumor, tumoren op meerdere plaatsen in de borst of bij een terugkerende tumor. Na amputatie van de borst kan het nodig zijn om radiotherapie te geven. Het effect van adjuvante[40] radiotherapie bij patiënten met 1-3 positieve klieren was lange tijd niet duidelijk.(Jassem 2000) Uit een recent systematische review[41] (2010) is gebleken dat radiotherapie bij deze groep zorgt voor betere tumorcontrole en een grotere overlevingskans.(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2011)

Richtlijn

In de richtlijn uit 2005 werd aangeraden om radiotherapie te overwegen bij een positief snijvlak, ingroei in de grote borstspier en huid, een tumor groter dan 5 cm, lymfeklierstadium ≥pN2 en bij een tumorpositieve okseltop.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2005).

Zowel de richtlijn uit 2008 als de richtlijn uit 2012 raadt aan om adjuvante radiotherapie te overwegen als er sprake is van stadium I of II met positieve snijvlakken[42] . Radiotherapie kan ook worden overwogen wanneer er sprake is van angio-invasieve groei[43], graad III[44] , leeftijd van 40 jaar of jonger of als de 3 cm of groter is. Verder kan radiotherapie worden overwogen bij een tumorpositieve okseltop[45] .(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2008, Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2012)

Bij IKNL is het veld van radiotherapie onbekend. Er wordt aangenomen dat bij jongere vrouwen met een tumorrest in de thorax, bestraling van de thorax plaatsvindt. Bij een positieve okseltop wordt aangenomen dat okselbestraling plaatsvindt.

---

40 In aanvulling op een andere behandeling, in dit geval amputatie.
41 Een systematisch literatuuroverzicht van de stand van zaken van medisch-wetenschappelijk onderzoek over een specifiek onderwerp.
42 Dit betekent dat de tumor bij operatie niet geheel verwijderd is.
43 Ingroei van de tumor in de omringende bloedvaten
44 Onder de microscoop is te zien dat de cellen ongebruikelijke vormen hebben en aan elkaar plakken.
45 Uitzaaiingen in de hoge okselklieren.

Subgroepen
Op basis van de richtlijn uit 2008 (idem aan 2012) zijn de volgende subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Voldoen aan een van de volgende criteria: • Stadium I/II met positieve snijvlakken • Angio-invasieve groei of graad III of leeftijd ≤ 40 jaar of grootte van de tumor ≥ 3 cm • Tumorpositieve okseltop	Radiotherapie overwegen	2008 2012	Niveau 1 Niveau 1
Voldoen aan geen van de bovenstaande criteria	Gemengd* wat betreft het aanraden van radiotherapie	2008 2012	Niveau 1 Niveau 1

*Wegens ontbreken van informatie met betrekking tot angio-invasieve groei en tumorpositieve okseltop in de data is de groep gemengd: een mix van patiënten waarbij radiotherapie te overwegen valt en waar radiotherapie niet aanbevolen is.

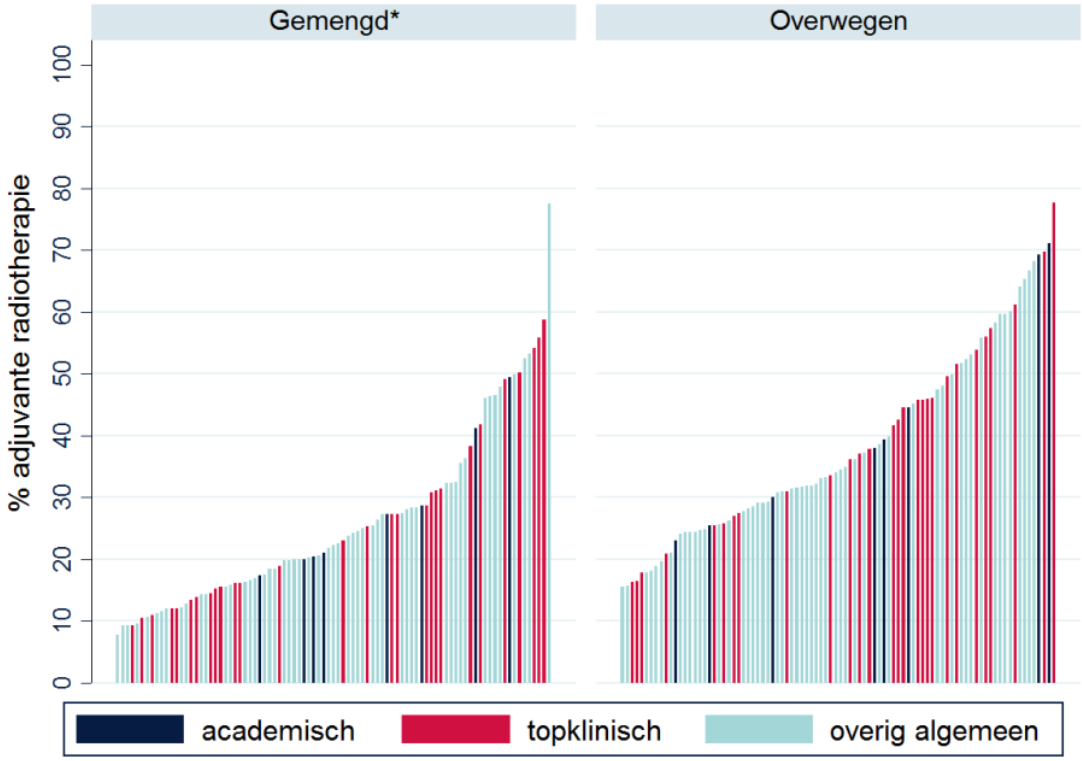
Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Patiënten
De analyses zijn uitgevoerd op 10.005 patiënten die tot deze patiëntengroep behoorden en behandeld werden in 90 ziekenhuizen, waarvan 8 academische, 28 topklinische en 54 algemene ziekenhuizen.

Verloop over de jaren
In de periode 2007-2012 werden 2.132 patiënten (39%) in de subgroep waar adjuvante radiotherapie te overwegen valt, behandeld met radiotherapie. In de ‘gemengde’ subgroep kregen 1.336 patiënten (29%) adjuvante radiotherapie. In beide subgroepen steeg het aantal patiënten dat behandeld werd met adjuvante radiotherapie. In de subgroep waar adjuvante radiotherapie te overwegen valt, steeg het aantal patiënten van 299 (34%) in 2007 tot 406 (44%) in 2012. In de gemengde groep steeg het aantal patiënten dat behandeld werd met adjuvante radiotherapie van 144 patiënten (22%) in 2007 tot 296 (38%) in 2012.

Variatie tussen ziekenhuizen
Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. Tussen de ziekenhuizen verschilt het percentage patiënten dat behandeld is met adjuvante radiotherapie. In zowel de subgroep waar adjuvante radiotherapie te overwegen is als in de gemengde subgroep is er variatie, respectievelijk 16% - 78% (mediaan 34%) en 8% - 76% (mediaan 22%) (figuur 7). Hierbij maakt het niet uit in welk type ziekenhuis patiënten behandeld worden.

Figuur 7. Het percentage patiënten met mammacarcinoom met 1-3 positieve lymfeklieren dat behandeld is met adjuvante radiotherapie in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen de subgroep per ziekenhuis en case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium.



Conclusie en beschouwing

In zowel de 'gemengde' subgroep als in de groep waar adjuvante radiotherapie te overwegen valt, is er variatie te zien in het percentage patiënten dat adjuvante radiotherapie heeft gekregen. In de subgroep waar deze therapie te overwegen is, loopt de variatie van 16% tot 78%. De richtlijn biedt ook ruimte voor deze variatie door aan te geven dat radiotherapie te overwegen valt. Een mogelijke verklaring voor een deel van de variatie is dat in een aantal ziekenhuizen de afgelopen vijf jaar de gerandomiseerde SUPREMO studie heeft plaatsgevonden. Deze studie ging over het postoperatief bestralen van patiënten met positieve klieren. De verwachting is dat patiënten in ziekenhuizen waar deze studie heeft gelopen, vaker behandeld zijn met radiotherapie.

7.4 Preoperatieve chemotherapie bij mammacarcinoom cT2 en lymfeklierstatus cN0-2[46]

Het is bekend dat adjuvante[47] chemotherapie voor dit specifieke patiëntprofiel een duidelijk overlevingsvoordeel oplevert.(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005) Meer recent is aangetoond dat preoperatieve[48] chemotherapie tot vergelijkbare ziektevrije- en totale overleving leidt.(Mauri et al. 2005, Bear et al. 2006)

Richtlijn

De richtlijn uit 2005 raadde aan om patiënten binnen dit patiëntprofiel die jonger dan 70 jaar zijn te behandelen met chemotherapie. Echter bij patiënten 60-69 jaar met een positieve hormoonreceptor (ER+ en/of PgR+) was chemotherapie te overwegen bij gemotiveerde fitte patiënten met een slechte prognose.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2005)
De richtlijnen uit zowel 2008 en 2012 raden aan om alle patiënten jonger dan 70 jaar te behandelen met chemotherapie.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2008) Deze richtlijn uit 2012 geeft als extra advies om bij fitte patiënten met negatieve hormoonreceptoren (ER- en PgR-) vanaf 70 jaar chemotherapie te overwegen.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2012)

Wanneer de patiënt bij diagnose in aanmerking komt voor chemotherapie en tumorverkleining is gewenst in verband met voorkeur voor een borstsparende operatie, kan overwogen worden om de chemotherapie preoperatief te geven. Deze optie werd in de richtlijn uit 2008 en 2012 besproken. In 2005 werd echt de optie voor preoperatief behandelen niet gegeven.

Subgroepen

Op basis van de richtlijnen uit 2005, 2008 en 2012 zijn de volgende subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
< 70 jaar	Chemotherapie aanbevolen	2005 2008 2012	Geen niveau Niveau 1 Niveau 1
≥ 70 jaar en ER- en PgR-	Chemotherapie overwegen	2012	Geen niveau
≥ 70 jaar en ER+ en/of PgR+	Chemotherapie niet aanbevolen	2005 2008 2012	Geen niveau Niveau 1 Niveau 1

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

[46] Bij cT2 is de tumor tussen de 2 en 5 cm groot. Bij stadium N0-2 zijn er geen positieve lymfeklieren of zijn deze beperkt tot of de okselklieren of de interne borstklieren.
[47] Adjuvante therapie wordt gegeven aanvullend op de primaire behandeling (in dit geval operatie).
[48] Preoperatieve therapie wordt gegeven voorafgaand aan de primaire behandeling (in dit geval operatie).

Patiënten
Analyses zijn uitgevoerd op 21.097 patiënten met mammacarcinoom cT2 en lymfeklierstatus cN0-2 die behandeld zijn in 91 ziekenhuizen. Dit waren 9 academische, 28 topklinische en 54 algemene ziekenhuizen.

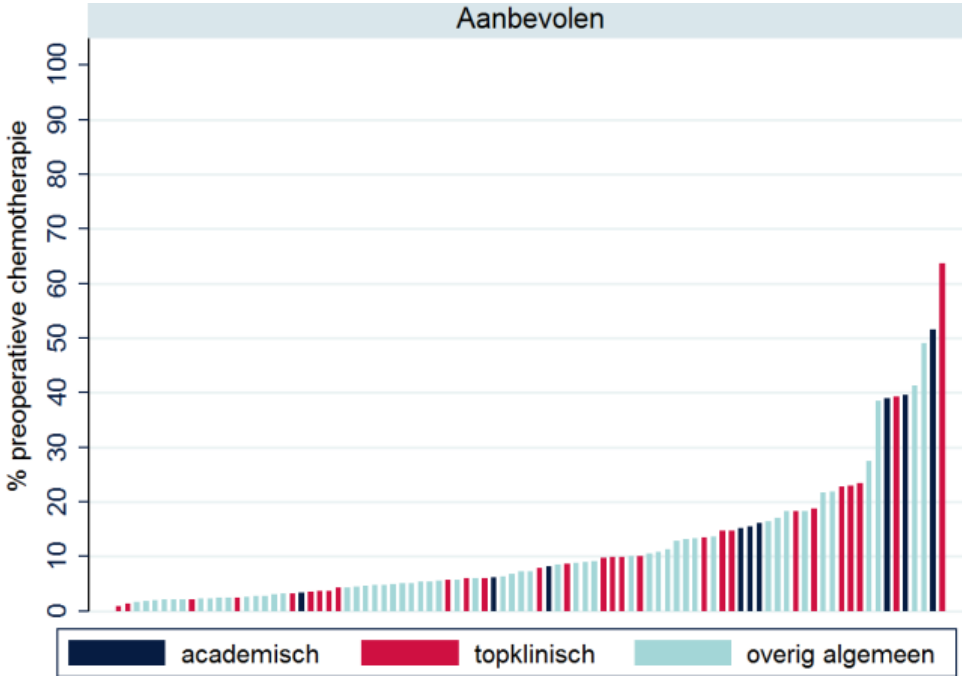
Verloop over de jaren
Binnen de subgroep patiënten waarbij chemotherapie is aanbevolen kregen er 12.374 (79%) chemotherapie. Dit aantal steeg van 1.600 patiënten (72%) in 2007 naar 2.358 (81%) in 2012. In de groep waar chemotherapie overwogen kan worden kregen 105 patiënten (12%) chemotherapie. Dit aantal steeg ook, van 8 patiënten (6%) in 2007 tot 29 (20%) in 2012. In de subgroep waar chemotherapie afgeraden was kregen 127 patiënten (3%) chemotherapie. Ook in deze subgroep steeg het aantal patiënten dat chemotherapie kreeg, van 7 patiënten (1%) in 2007 tot 31 patiënten (4%) in 2012.

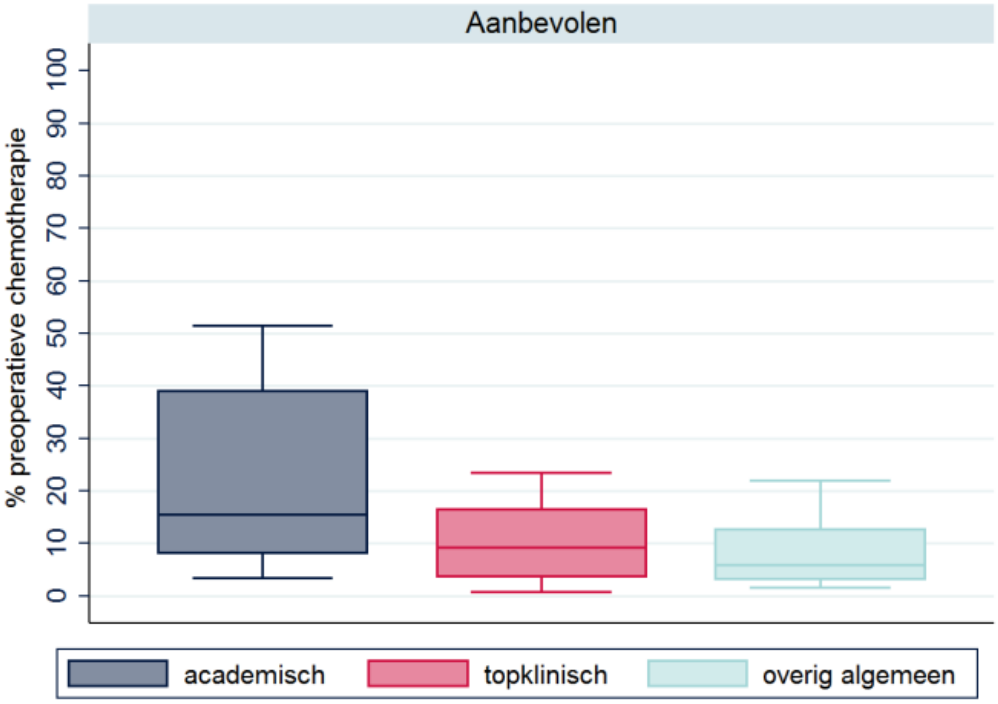
In de subgroep waar chemotherapie is aanbevolen, kregen 2.597 patiënten (17%) deze therapie preoperatief in de periode 2007-2012. Het aantal liep op van 224 patiënten (10%) in 2007 tot 668 (23%) patiënten in 2012. Patiënten in zowel de subgroep waar chemotherapie te overwegen valt als waar chemotherapie is afgeraden, kregen zelden preoperatieve chemotherapie.

Variatie tussen ziekenhuizen
Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. Wanneer er geen operatie was uitgevoerd, is gekeken naar het ziekenhuis van diagnose. Vanwege het lage aantal patiënten dat chemotherapie kreeg in de subgroepen waar chemotherapie te overwegen is en waar chemotherapie afgeraden is, zijn verdere analyses op ziekenhuisniveau niet uitgevoerd.

In de subgroep waar chemotherapie is aangeraden, varieert het percentage patiënten dat chemotherapie kreeg tussen de ziekenhuizen van 76% tot 92% (mediaan 87%). Er wordt significant vaker chemotherapie gegeven in algemene ziekenhuizen dan in academische ziekenhuizen (p=0,02) en topklinische ziekenhuizen (p=0,04). Het percentage patiënten waarbij de chemotherapie preoperatief werd gegeven verschilt tussen de ziekenhuizen, van minder dan 1% tot 64% (mediaan 7%) (figuur 8a). In academische ziekenhuizen wordt significant vaker preoperatieve chemotherapie gegeven (p=0,008) (figuur 8b).

Figuur 8a en 8b. Het percentage patiënten met mammacarcinoom cT2 en lymfeklierstatus N0-2 dat behandeld is met preoperatieve chemotherapie in de periode 2007-2012, na correctie voor het aantal patiënten binnen deze subgroep per ziekenhuis en case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium.





Conclusie en beschouwing

In de subgroep waar chemotherapie aanbevolen is, werd 81% behandeld met chemotherapie in 2012. Er is in de loop van de periode 2007-2012 een stijgende lijn te zien in het aantal patiënten dat deze chemotherapie preoperatief kreeg. Dit komt overeen met de verandering in de richtlijn. In de richtlijn uit 2005 werd preoperatieve chemotherapie nog niet overwogen, de richtlijnen uit 2008 en 2012 geven aan dat dit wel te overwegen valt.

Er is variatie tussen de ziekenhuizen in het percentage patiënten dat behandeld is met preoperatieve chemotherapie, van minder dan 1% tot 64%. Deze variatie geeft de verdeeldheid over het nut van preoperatieve chemotherapie weer. Voorstanders geven aan dat door preoperatieve chemotherapie vaker borstsparend behandeld kan worden, en dat de respons op chemotherapie al voor de operatie te meten is zodat bij uitblijven van respons eerder geopereerd kan worden of een ander type chemotherapie gegeven kan worden.(Siesling et al. 2014) Qua overleving is er geen verschil of de chemotherapie preoperatief of adjuvant wordt gegeven.(Mauri et al. 2005, Bear et al. 2006).

8 Prostaatcarcinoom

Wat is prostaatcarcinoom en hoe vaak komt het voor
Jaarlijks wordt in Nederland bij meer dan 10.000 mannen prostaatcarcinoom vastgesteld.(Integraal kankercentrum Nederland) Het is daarmee de meest voorkomende kankersoort onder mannen. De sterfte aan prostaatcarcinoom is met ongeveer 2.500 patiënten per jaar relatief laag.(Integraal kankercentrum Nederland)

Patiëntprofielen
De volgende patiëntprofielen zijn onderzocht:
- Hormoontherapie/radiotherapie/prostatectomie bij patiënten met hoog-risico prostaatcarcinoom
- Uitgestelde radiotherapie na prostatectomie met positieve snijvlakken[49] bij prostaatcarcinoom stadium I/III

8.1 Prostatectomie/radiotherapie/hormoontherapie bij patiënten met hoog-risico prostaatcarcinoom

Op basis van hoe uitgebreid de tumor is, de PSA waarde[50] en de Gleason score[51] kan prostaatcarcinoom ingedeeld worden in laag-, midden- en hoog-risico. Bij hoog-risico patiënten bestaan meerdere behandelopties, namelijk operatie (prostatectomie), radiotherapie, hormoontherapie , combinatietherapie en er kan in specifieke gevallen ook een afwachtend beleid gevolgd worden.(de Reijke et al. 2014)

Richtlijn
De richtlijn uit 2007 gaf geen duidelijk behandeladvies voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom[52]. Bij patiënten met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom[53] werd radiotherapie aanbevolen en bij patiënten met een hoge Gleason score (>7) werd radiotherapie in combinatie met hormonale therapie geadviseerd.(Vereniging van Integrale Kankercentra et al. 2007)
De meest recente landelijke richtlijn uit 2014 geeft ook geen duidelijke voorkeur voor behandeling van gelokaliseerd prostaatcarcinoom. Bij lokaal uitgebreid prostaat-carcinoom en een hoge Gleason score (>7) geeft de richtlijn uit 2014 net als die uit 2007 de voorkeur aan een combinatie van radio- en hormonale therapie. Bij lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom en een lage Gleasonscore geeft de richtlijn geen voorkeur voor een therapie. De behandelopties zijn prostatectomie met of zonder hormonale therapie en radiotherapie met of zonder hormonale therapie. De keuze is afhankelijk van

[49] Dit betekent dat de tumor bij operatie niet geheel verwijderd is.
[50] Prostaat specifiek antigeen, een eiwit dat door de prostaatklier gemaakt wordt.
[51] Via microscopisch onderzoek kan de agressiviteit van de tumor bepaald worden. Bij een hoge Gleason score is de tumor agressiever.
[52] Tumoren niet door het kapsel van de prostaat zijn gebroken (T1/T2).
[53] Tumoren die door het kapsel van de prostaat zijn gebroken (T3).

comorbiditeit van de patiënt en van het beloop van de ziekte. (Nederlandse Vereniging voor Urologie 2014).

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2007 en 2014 zijn er binnen de patiënten met hoog-risico prostaatcarcinoom drie groepen met een verschillend behandeladvies, namelijk:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom met Gleason score >7	Voorkeur voor radiotherapie met hormoontherapie	2007 2014	niveau 4 (radio)/1(hormoon) niveau 2 (hormoon)
Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom met Gleason score ≤7	Therapie aanbevolen, keuze van therapie afhankelijk van comorbiditeit van de patiënt en van het beloop van de ziekte	2014	Geen niveau
Gelokaliseerd prostaatcarcinoom	Therapie aanbevolen, geen voorkeur voor behandeling	2007 2014	Niveau 2 Geen niveau

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Patiënten

De analyses zijn uitgevoerd op 25.226 patiënten uit 89 ziekenhuizen. Dit waren 9 academische, 28 topklinische en 52 algemene ziekenhuizen.

Verloop over de jaren

Van alle patiënten met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom en een Gleason score >7 werden er 3.296 (96%) behandeld. Het aantal behandelde patiënten steeg van 384 (94%) patiënten in 2007 tot 720 (96%) patiënten in 2012. In deze subgroep steeg het aantal patiënten dat radiotherapie kreeg van 211 (52%) in 2007 tot 437 (58%) in 2012 en het aantal patiënten dat hormonale therapie kreeg van 361 (89%) tot 627 (84%). Omdat het totaal aantal patiënten in deze subgroep ook sterk steeg, bleef het percentage patiënten dat deze behandelingen kreeg redelijk constant. 1.727 patiënten (50%) werden behandeld met radio- en hormoontherapie.

In de subgroep lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom met een Gleason score ≤7 werden 4.489 patiënten (92%) behandeld. In 2007 werden er 729 patiënten (90%) behandeld. Dit aantal bleef redelijk constant in de periode 2007-2010 en steeg daarna tot 846 patiënten (94%) in 2012. Het aantal patiënten met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom met een Gleason score ≤7 dat prostatectomie kreeg steeg van 46 (6%) in 2007 tot 138 (14%) in 2012. Het aantal patiënten dat behandeld werd met radiotherapie of hormonale therapie bleef redelijk constant, rond de 500 (65%) respectievelijk 550 (70%).

Van de patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom werden er 14.194 (82%) behandeld. Hier valt vooral op dat het aantal patiënten dat prostatectomie kreeg steeg van 627 (23%) naar 1.060 (37%). Het aantal dat hormonale therapie kreeg nam juist af van 1.223 (45%) naar 920 (32%).

Variatie tussen ziekenhuizen

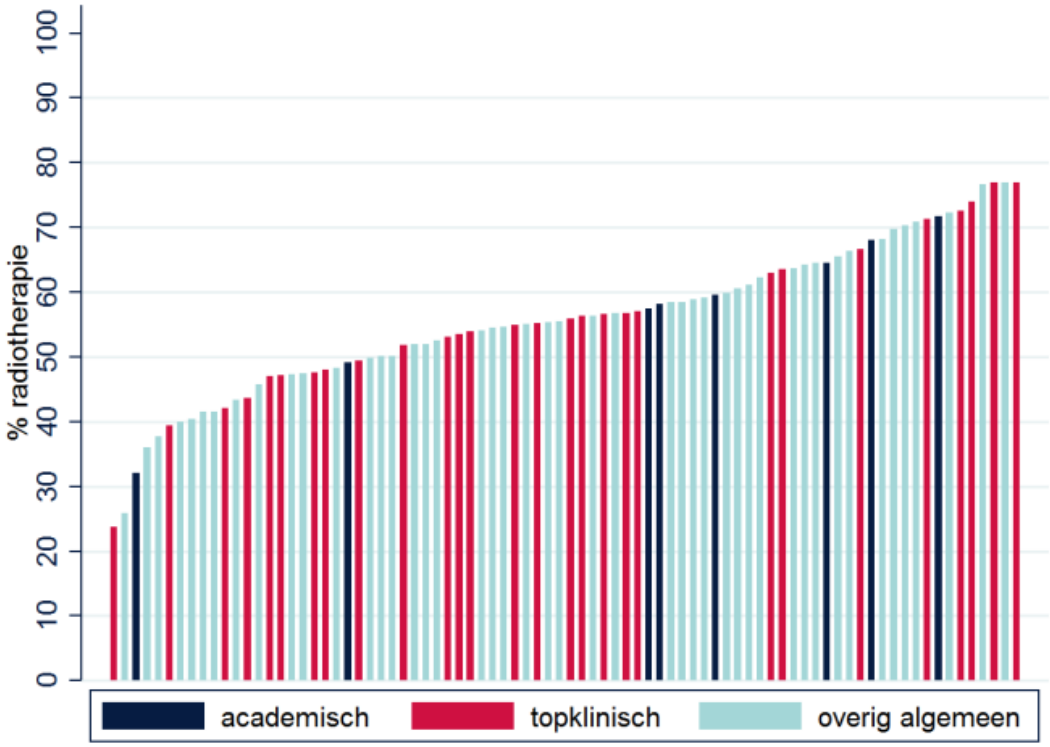
Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de diagnose is gesteld.

In de subgroep met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom en een Gleason score >7 varieert het percentage patiënten dat radiotherapie krijgt van 23% tot 76% (mediaan 54%) (figuur 9). Hierbij is het type ziekenhuis niet van invloed. Van de patiënten die behandeld werden met radiotherapie verschilt het tussen de ziekenhuizen of ze ook behandeld werden met hormoontherapie, deze variatie loopt van 80% tot 95% (mediaan 91%). Hierbij maakt het niet uit in welk type ziekenhuis patiënten behandeld worden.

In de subgroep met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom en een Gleason score ≤7 is er ook verschil in behandeling tussen ziekenhuizen. Het percentage patiënten dat radiotherapie krijgt loopt van 31% tot 86% (mediaan 67%). Voor hormoontherapie loopt het van 34% tot 91% (mediaan 73%). Hierbij maakt het niet uit in welk type ziekenhuis patiënten behandeld worden.

In de subgroep met patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom is er ook variatie in de behandeling tussen ziekenhuizen. Het percentage patiënten dat prostatectomie onderging loopt van 3% tot 41% (mediaan 13%), dat radiotherapie kreeg van 17 tot 56% (mediaan 34%), voor hormoontherapie van 15% tot 83% (mediaan 34%) en het percentage patiënten dat geen therapie kreeg loopt van 4% tot 27% (mediaan 12%). Voor alle behandelingen, behalve voor hormoontherapie, is het type ziekenhuis niet van invloed. Patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom die gediagnosticeerd zijn in academische ziekenhuizen krijgen significant minder hormoontherapie vergeleken met patiënten die gediagnosticeerd zijn in algemene ziekenhuizen (p=0,002).

Figuur 9. Het percentage patiënten met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom en een Gleason score >7dat behandeld is met radiotherapie per ziekenhuis en per ziekenhuis type in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten per ziekenhuis binnen de het patiëntprofiel en case mix: kalenderjaar, leeftijd, sociaal economische status en PSA waarde.



Conclusie en beschouwing

In de behandeling van hoog-risico prostaatcarcinoom bestaat veel variatie tussen ziekenhuizen, de verschillende richtlijnen die sinds 2007 geldig waren laten hier ook ruimte voor. De richtlijnen raden wel aan al deze patiënten te behandelen en dat is terug te zien in de data: 82% van de patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom en 94% van de patiënten met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom wordt behandeld. Er is variatie in welke behandeling patiënten krijgen, zo verschilt het percentage patiënten dat behandeld wordt met radiotherapie in de subgroep met patiënten met lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom en een hoge Gleason score tussen de ziekenhuizen van 23% tot 76%. Een mogelijke verklaring voor de variatie in radiotherapie is dat sommige specialisten bij deze groep geen radiotherapie geven omdat de kans groot is dat de tumor al uitgezaaid is. Anderen geven toch radiotherapie omdat het tot immuun-activatie zou leiden. Bij prostaatcarcinoom moet er rekening gehouden worden met het feit dat behandelingen regelmatig niet direct worden gegeven en daardoor later dan negen maanden na diagnose worden gegeven en dat hormoontherapie soms buiten het ziekenhuis wordt gegeven, waardoor deze behandelingen niet in de NKR geregistreerd worden en dus niet zijn meegenomen in deze analyses.

8.2 Uitgestelde radiotherapie na prostatectomie met positieve snijvlakken bij prostaatcarcinoom stadium I/III

Wanneer er na prostatectomie sprake is van positieve snijvlakken, is mogelijk de tumor niet helemaal verwijderd. Er kan dan overwogen worden om aanvullende radiotherapie te geven.(Thompson et al. 2006, Thompson et al. 2009) Sommige artsen wachten met radiotherapie tot het PSA stijgt. Na prostatectomie zou er geen PSA in het bloed aanwezig moeten zijn. Een stijging van het PSA wijst daarom op tumoractiviteit.(de Reijke et al. 2014)

Richtlijn

De richtlijn uit 2007 gaf aan dat er gekozen kon worden voor adjuvante radiotherapie als na radicale prostatectomie bleek dat de patiënt een lokaal uitgebreide aandoening had.(Vereniging van Integrale Kankercentra et al. 2007)
De meest recente richtlijn uit 2014 geeft aan dat na een radicale prostatectomie met positieve snijvlakken adjuvante radiotherapie overwogen kan worden. Men kan in deze situatie echter ook afwachten en pas besluiten tot radiotherapie wanneer het PSA stijgt of hoog blijft.(Nederlandse Vereniging voor Urologie 2014)

Subgroepen

Op basis van de richtlijnen uit 2007 en 2014 zijn er binnen dit profiel geen subgroepen te maken.

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Prostatectomie met positieve snijvlakken	Adjuvante radiotherapie overwegen*	2014	Niveau 1

*In de NKR wordt de PSA waarde alleen vlak na de diagnose geregistreerd

Patiënten

De analyses zijn uitgevoerd op 3.586 patiënten uit 60 ziekenhuizen, waarvan 9 academische, 23 topklinische en 28 algemene ziekenhuizen.

Verloop over de jaren

Het aantal patiënten met prostatectomie met positieve snijvlakken dat radiotherapie krijgt is erg laag. In totaal kregen 359 patiënten (10%) deze therapie. Het aantal patiënten dat radiotherapie krijgt, laat fluctuatie zien over de tijd, deze was 47 (10%) in 2007, 74 (14%) in 2009, en 42 (6%) in 2012.

Variatie tussen ziekenhuizen

Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. Het percentage patiënten dat radiotherapie krijgt verschilt tussen de ziekenhuizen van 0% tot 43%. Vanwege het lage aantal patiënten dat radiotherapie krijgt na prostatectomie met positieve snijvlakken zijn verdere analyses op ziekenhuisniveau niet haalbaar.

Conclusie en beschouwing

Na prostatectomie met positieve snijvlakken worden patiënten niet vaak direct behandeld met radiotherapie. Er lijkt hierin wel behoorlijke variatie tussen ziekenhuizen te bestaan. Vanwege de lage aantallen kon niet gecorrigeerd worden voor verschillen in patiëntkenmerken, de variatie zou dus voor een deel veroorzaakt kunnen worden door verschillen in case mix tussen ziekenhuizen. Wel moet er rekening gehouden worden met het feit dat behandelingen die later dan negen maanden na diagnose worden gegeven niet in de NKR geregistreerd worden en dus niet zijn meegenomen in deze analyses.

9 Longcarcinoom

Longcarcinoom is de vierde meest voorkomende kankersoort in Nederland, met bijna 12.000 nieuwe gevallen per jaar. (Integraal kankercentrum Nederland) Hoewel longcarcinoom nog steeds vaker bij mannen voorkomt is vooral bij vrouwen een duidelijke stijging in het aantal nieuwe gevallen te zien van 3.946 in 2007 tot 4.924 in 2012; een stijging van 25%. Bij mannen is het aantal nieuwe gevallen vrij stabiel rond de 7.000 per jaar. De prognose van patiënten met longcarcinoom is slecht, de 5-jaars overleving is 17%.(Integraal kankercentrum Nederland)

Patiëntprofielen
De volgende patiëntprofielen zijn onderzocht:
- Gelijktijdige/opeenvolgende chemo- en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium III[54]
- Chirurgie en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II
- Adjuvante chemotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II

9.1 Gelijktijdige/opeenvolgende chemo- en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium III

Een recente meta-analyses uit 2010 heeft aangetoond dat het gelijktijdig geven van chemo- en radiotherapie bij patiënten met stadium III tot betere overleving leidt dan het na elkaar geven van deze behandelingen. Dit leidt echter ook tot een verhoogde kans op ernstige acute slokdarmtoxiciteit.(Aupérin et al. 2010)

Richtlijn
De landelijke richtlijn uit 2004 raadde aan om patiënten binnen dit patiëntprofiel met een performance score van 0 en van 1 te behandelen met chemotherapie met daaropvolgend radiotherapie.(Vereniging van Integrale Kankercentra et al. 2004)
De meest recente landelijke richtlijn uit 2011 raadt aan om degene met een performance score van 0 en van 1 te behandelen met gelijktijdige chemo- en radiotherapie.(Landelijke Werkgroep Longtumoren 2011) Dus de timing van de behandeling is veranderd tussen de twee richtlijnen.

Subgroepen
Door het ontbreken van de performance score in de gegevens van de NKR, zijn er op basis van de richtlijnen uit 2004 en 2011 geen subgroepen te maken binnen de patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III.

[54] Gelijktijdig = startdatum minder dan 30 dagen uit elkaar. Bij stadium III is sprake van een tumor die uitgebreid is naar de structuren rondom de long of waarbij lymfeklieren in de borstholte zijn aangedaan.

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Stadium III	Gemengd* wat betreft het aanraden gelijktijdige chemo- en radiotherapie	2011	Niveau 1

*De performancescore van patiënten is niet opgenomen in de NKR database en daardoor is het niet mogelijk een subgroep te identificeren van patiënten met een performance score van 0 of 1.

Patiënten

De analyses zijn uitgevoerd op 13.745 patiënten met stadium III niet-kleincellig longcarcinoom in 89 ziekenhuizen. Dit waren 9 academische, 28 topklinische en 52 algemene ziekenhuizen.

Verloop over de jaren

In totaal kregen 5.817 patiënten (42%) zowel chemotherapie als radiotherapie in de periode 2007-2012. Dit aantal lag in de periode 2007-2009 rond de 900 patiënten per jaar (38%). In 2010 steeg dit naar 1.080 (48%). In de jaren daarna bleef het aantal patiënten dat chemo- en radiotherapie kreeg stabiel. Gelijktijdige[55] chemo- en radiotherapie werd aan 1.302 patiënten gegeven in de periode 2010-2012[56] . Dit was 56% van het totale aantal patiënten dat in deze periode chemo- en radiotherapie kreeg. Het aantal patiënten dat chemo- en radiotherapie gelijktijdig kreeg bleef redelijk constant tussen 2010 en 2012.

Variatie tussen de ziekenhuizen

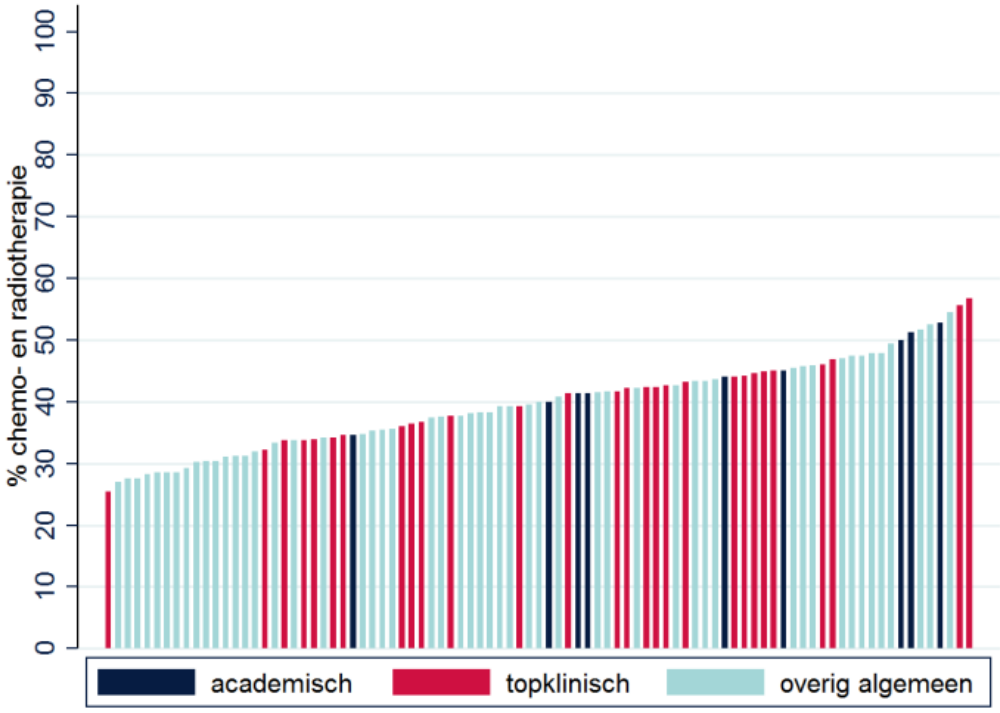
Voor de variatie tussen ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis van diagnose. Het percentage dat chemo- en radiotherapie kreeg varieerde tussen ziekenhuizen van 25% tot 56% (mediaan 40%) (figuur 10a). In academische ziekenhuizen werd significant vaker chemo- en radiotherapie gegeven vergeleken met algemene ziekenhuizen (p=0,01) (figuur 10b). Het aantal patiënten dat deze chemo- en radiotherapie gelijktijdig[57] kreeg, varieerde ook tussen de ziekenhuizen in de periode 2010-2012, van 22% tot 90% (mediaan 55%). Gelijktijdige chemo- en radiotherapie werd vaker gegeven in academische ziekenhuizen dan in algemene ziekenhuizen (p=0,05).

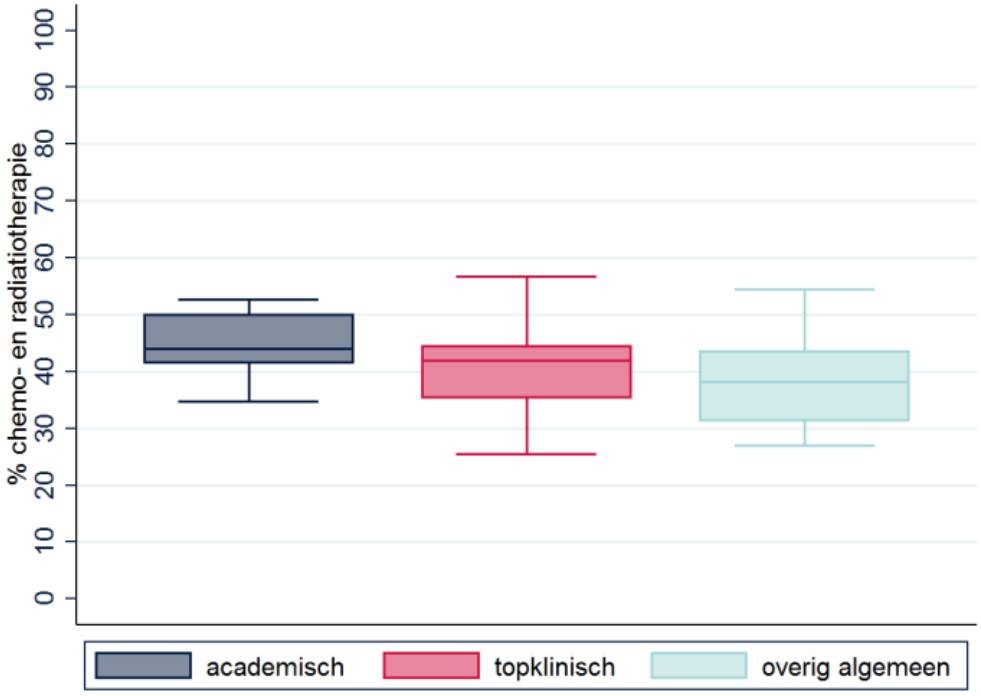
[55] Chemo- en radiotherapie werd als gelijktijdig gezien als de start van beide therapieën minder dan 30 dagen uit elkaar lag.

[56] Voor 2010 is in de NKR de startdatum van chemotherapie en radiotherapie minder goed geregistreerd. Daarom zijn analyses over het gelijktijdig geven van chemo- en radiotherapie alleen uitgevoerd op data van 2010-2012 en ziekenhuizen waarbij voor minimaal 90% van de patiënten de startdatum geregistreerd was.

[57] Chemo- en radiotherapie werd als gelijktijdig gezien als de start van beide therapieën minder dan 30 dagen uit elkaar lag.

Figuur 10a en 10b. Het percentage patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III dat chemoradiatie kreeg per ziekenhuis en per ziekenhuis type in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten in het patiëntprofiel per ziekenhuis en case mix: kalenderjaar, leeftijd, stadium en morfologie.





Conclusie en beschouwing
Het aantal patiënten dat behandeld werd met chemo- en radiotherapie is toegenomen; vooral in 2010 was een stijging te zien (van 37% naar 48%). In dit jaar werd de inhoud van de nieuwe richtlijn, die gelijktijdige chemo- en radiotherapie voor dit patiëntprofiel aanraadt, bekend. Het percentage patiënten uit dit profiel dat chemo- en radiotherapie krijgt varieert tussen de ziekenhuizen van 25% tot 56%. Het percentage patiënten dat chemo- en radiotherapie gelijktijdig kreeg varieert tussen de ziekenhuizen van 22% tot 90%. Doordat aangetoond is dat het gelijktijdig geven van chemo- en radiotherapie bij patiënten met stadium III tot betere overleving leidt, wordt een verdere toename in het gelijktijdig geven van chemo- en radiotherapie verwacht. Mogelijk speelt het al dan niet hebben van een radiotherapiefaciliteit hierbij een rol. Wanneer er geen radiotherapiefaciliteit is in nabijheid van het ziekenhuis waar de chemotherapie gegeven wordt is het mogelijk niet altijd haalbaar de radiotherapie gelijktijdig met chemotherapie te geven.

In academische ziekenhuizen worden patiënten vaker met chemo- en radiotherapie behandeld en worden deze behandelingen bovendien vaker gelijktijdig gegeven. Een mogelijke verklaring is dat de medisch specialisten in academische centra vaker bereid zijn verder te gaan in de behandeling dan de medisch specialisten in algemene ziekenhuizen. Ook hebben deze centra waarschijnlijk een betere opvang voor het behandelen van ernstige bijwerkingen.

9.2 Chirurgie en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II

Door de ontwikkeling van stereotactische radiotherapie[58] is de laatste jaren de effectiviteit van radiotherapie bij longcarcinoom flink verbeterd. Bij patiënten met een kleine tumor die moeilijk te opereren is kan er daarom voor gekozen worden om af te zien van operatie en in plaats daarvan te bestralen.(Timmerman et al. 2006)

Richtlijn
Voor dit patiëntprofiel wordt in zowel de richtlijn uit 2004 als in de meest recente richtlijn uit 2011 de voorkeur gegeven aan operatie. In de richtlijn uit 2004 wordt radiotherapie als alternatief genoemd. In de richtlijn van 2014 wordt stereotactische radiotherapie aangeraden voor patiënten met perifeer gelegen tumoren zonder positieve lymfeklieren[59] die geen operatie kunnen ondergaan.(Vereniging van Integrale Kankercentra et al. 2004, Landelijke Werkgroep Longtumoren 2011)

[58] Nauwkeurige bestraling vanuit verschillende richtingen waardoor een hoge bestralingsdosis gegeven kan worden, terwijl het omliggende weefsel wordt gespaard.
[59] Lymfeklieren waarin tumorcellen aanwezig zijn.

Subgroepen
Op grond van de richtlijn uit 2004 (idem aan 2011) zijn de volgende subgroepen zijn onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Operatie mogelijk	Operatie aangeraden	2004 2011	Geen niveau Geen niveau
Geen operatie mogelijk	Radiotherapie aangeraden	2004 2011	Niveau 2 Geen niveau

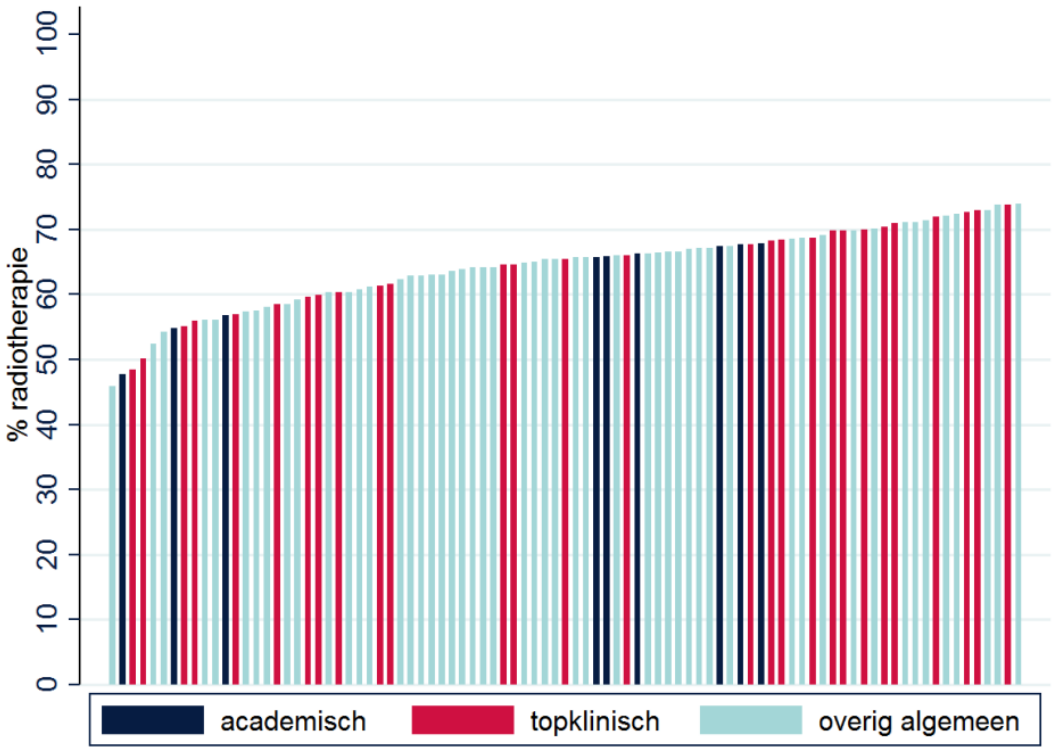
Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Patiënten
De analyses zijn uitgevoerd op 12.728 patiënten die behandeld werden in 89 ziekenhuizen. Dit waren 9 academische, 28 topklinische en 52 algemene ziekenhuizen.

Verloop over de jaren
Het aantal patiënten dat in de periode 2007-2012 werd geopereerd was 8.354 (66%). Dit percentage bleef nagenoeg gelijk gedurende deze zes jaar. Van alle patiënten die geen operatie ondergingen (4.365 patiënten), werden er 2.807 (64%) behandeld met radiotherapie. Het aantal patiënten zonder operatie dat radiotherapie kreeg, steeg van 405 (59%) in 2007 tot 565 (70%) in 2012.

Variatie tussen de ziekenhuizen
Voor de variatie tussen de ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis waar de diagnose werd gesteld. Het percentage patiënten dat een operatie krijgt verschilt tussen de ziekenhuizen en loopt van 47% tot 83% (mediaan 65%). Dit percentage verschilt niet tussen de type ziekenhuizen. Bij patiënten zonder operatie varieert het percentage dat radiotherapie krijgt van 46% tot 74% (mediaan 65%) (figuur 11). Hierbij maakt het niet uit in welk type ziekenhuis patiënten behandeld worden.

Figuur 11. Het percentage patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom zonder operatie dat radiotherapie kreeg per ziekenhuis in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten in dit patiëntprofiel per ziekenhuis en case mix: leeftijd en sociaal economische status



Conclusie en beschouwing

De richtlijnen van 2004 en 2011 raden aan om patiënten met perifeer gelegen tumoren zonder lymfekliermetastasen in principe te opereren, maar als zij geen operatie kunnen ondergaan te behandelen met radiotherapie. Het percentage patiënten dat een operatie krijgt varieert tussen de ziekenhuizen van 47% tot 83%. Van de patiënten zonder operatie werd het grootste deel (64%) behandeld met radiotherapie, maar er is behoorlijke variatie tussen de ziekenhuizen (van 46% tot 74%).

De variatie tussen ziekenhuizen kan verklaard worden doordat de aanbeveling van de richtlijnen uit 2004 en 2011 geen hoog bewijsniveau heeft. In de literatuur zijn er geen aanwijzingen dat een van beide behandelingen beter zou zijn. Voorheen werd gedacht dat opereren de beste behandeling was voor dit patiëntprofiel, maar tegenwoordig zijn de meningen hierover verdeeld. Met de ontwikkeling van stereotactische bestraling zijn namelijk de effecten van radiotherapie verbeterd en de bijwerkingen afgenomen.(Timmerman et al. 2006) In de keuze voor bestraling kan de longfunctiestatus meegenomen worden. Dit zou mogelijk een deel van de variatie tussen de ziekenhuizen kunnen verklaren. De longfunctiestatus wordt niet geregistreerd in de NKR en is daardoor niet meegenomen in de analyses.

9.3 Adjuvante chemotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II

Patiënten met stadium I/II niet-kleincellig longcarcinoom waarbij de tumor geheel verwijderd is hebben een grote kans op terugkeer van de tumor in de long of op uitzaaiingen.(Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group 1995) Chemotherapie zou deze kans kunnen verkleinen. De laatste jaren zijn grote onderzoeken verschenen waaruit gebleken is dat bij patiënten met stadium II het geven van chemotherapie de overleving verbetert.(Scagliotti et al. 2003, Waller et al. 2004, Winton et al. 2005, Douillard et al. 2006, Pignon et al. 2008, Arriagada et al. 2010) Bij patiënten met stadium I gaf chemotherapie geen toename in overleving.(Strauss et al. 2008)

Richtlijn

De richtlijn uit 2004 gaf geen advies over het behandelen van patiënten binnen dit patiëntprofiel met adjuvante chemotherapie. Wel werd aangegeven dat adjuvante chemotherapie geen of geringe absolute toename in 5-jaarsoverleving tot gevolg had.(Vereniging van Integrale Kankercentra et al. 2004)
De meest recente landelijke richtlijn uit 2011 raadt aan om patiënten binnen dit patiëntprofiel met stadium II en een goede performance score (0-1) adjuvante chemotherapie te geven. Bij stadium I wordt deze vorm van therapie niet aanbevolen.(Landelijke Werkgroep Longtumoren 2011)

Subgroepen

Op grond van de richtlijn uit 2011 zijn de volgende subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Stadium I	Adjuvante chemotherapie afgeraden	2011	Niveau 1
Stadium II	Gemengd* wat betreft het aanraden van adjuvante chemotherapie	2011	Niveau 1

* De performancescore van patiënten is niet opgenomen in de NKR database en daardoor is het niet mogelijk een subgroep te identificeren van patiënten met stadium II en een performance score van 0 of 1

De subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Patiënten

Analyses zijn gedaan op 8.171 patiënten. Van deze patiënten hadden 5.697 patiënten stadium I en 2.474 stadium II niet-kleincellig longcarcinoom . Deze patiënten werden in 71 ziekenhuizen behandeld, 9 academische, 28 topklinische en 34 algemene ziekenhuizen.

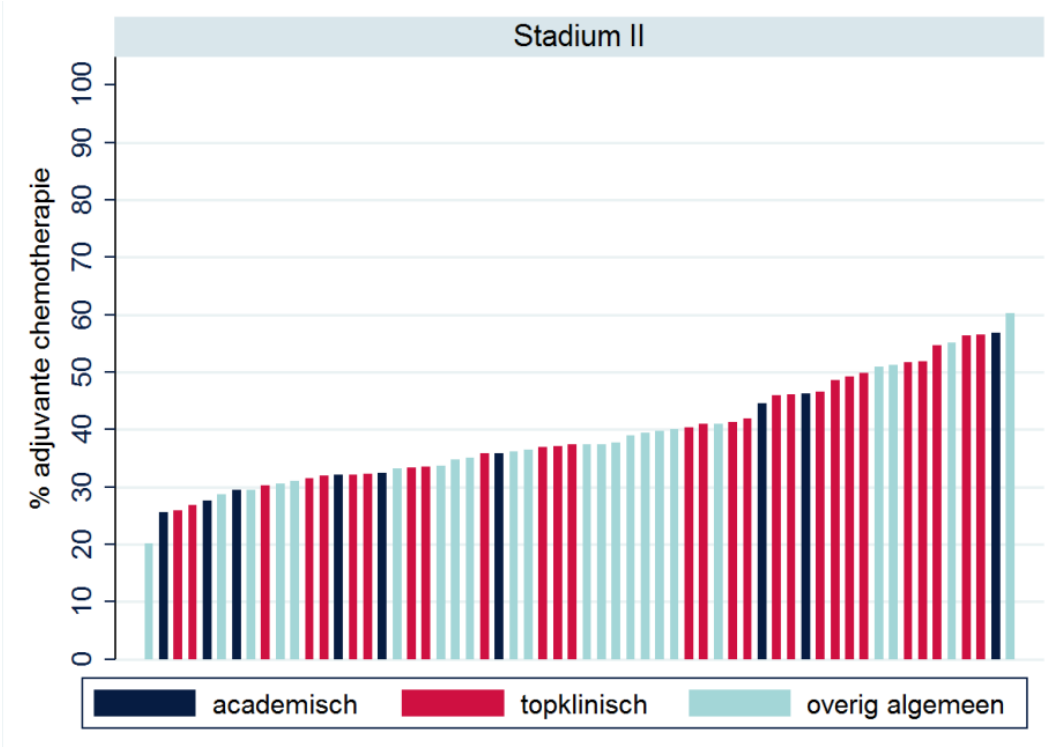
Verloop over de jaren

In de periode 2007-2012 werden 281 patiënten (5%) met stadium I en 1.003 patiënten (41%) met stadium II behandeld met adjuvante chemotherapie. Het aantal patiënten met stadium I dat deze behandeling kreeg was laag in deze periode, 49 (5%) in 2007 en 27 (3%) in 2012. Bij patiënten met stadium II schommelde het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg over de jaren, van 36% in 2007 en tot 44% in 2011. In absolute aantallen steeg het aantal patiënten van 111 patiënten in 2007 tot 224 patiënten in 2012.

Variatie tussen de ziekenhuizen

Voor de variatie tussen de ziekenhuizen is gekeken naar het ziekenhuis van operatie. Vanwege het lage aantal patiënten met stadium I dat adjuvante chemotherapie kreeg, zijn verdere analyses op ziekenhuisniveau niet mogelijk. In de subgroep met patiënten met stadium II varieert het aantal patiënten dat adjuvante chemotherapie kreeg per ziekenhuis van 20% tot 60% (mediaan 37%) (figuur 12). Hierbij is het type ziekenhuis niet van invloed.

Figuur 12. Het percentage patiënten met stadium II dat behandeld is met adjuvante chemotherapie per ziekenhuis in de periode 2007-2012, gecorrigeerd voor het aantal patiënten per ziekenhuis binnen de subgroep en case mix: kalenderjaar en leeftijd.



Conclusie en beschouwing

Gemiddeld kreeg 40% van de patiënten met stadium II niet-kleincellig longcarcinoom adjuvante chemotherapie. Het percentage varieert tussen de ziekenhuizen van 20% tot 60%. Mogelijk komt dit doordat het mede afhankelijk van de uitgevoerde operatie is of postoperatief chemotherapie gegeven kan worden. Wanneer een patiënt pneumectomie[60] heeft ondergaan, leidt chemotherapie tot meer complicaties. Het is mede afhankelijk van de chirurg of een pneumectomie uitgevoerd wordt. Daarnaast verschilt het per ziekenhuis of er na een pneumectomie nog chemotherapie gegeven wordt. Doordat aangetoond is dat het geven van adjuvante chemotherapie leidt tot een betere overleving, wordt er verwacht dat het percentage patiënten dat adjuvante chemotherapie krijgt zal stijgen. Bij patiënten met stadium I, waar door de richtlijn uit 2011 geen adjuvante chemotherapie wordt aanbevolen, wordt dit goed nageleefd. Gemiddeld werd 5% van deze patiënten met deze therapie behandeld.

[60] Verwijdering van een totale long.

Algemene discussie en conclusie

Binnen het programma “Zinnige Zorg” wordt door het Zorginstituut Nederland gezocht naar tumorsoorten en behandelingen waar via meer gepast gebruik van zorg, de kwaliteit van zorg kan worden verbeterd en tegelijk zorgkosten kunnen worden bespaard. Voor het gebied nieuwvormingen richt het Zorginstituut Nederland zich op de oncologische trajecten volgend op de primaire behandeling van huid-, borst-, long-, darm-, en prostaatcarcinoom. Dit rapport levert een overzicht van patiëntprofielen (combinaties van specifieke patiëntengroepen en behandelingen) waarbij potentieel meer gepast gebruik van zorg mogelijk is. Hiermee kan het Zorginstituut Nederland vervolgens het gesprek aangaan met zorgprofessionals om gepast gebruik van zorg voor de onderzochte profielen van de vijf geselecteerde vormen van kanker te bevorderen.

Bij gepast gebruik van zorg gaat het om zorg die voor de gebruiker op het moment van gebruik noodzakelijk, effectief en doelmatig is en in overeenstemming met de voorkeuren van patiënten.(Raad voor Volksgezondheid & Zorg 2004) In dit rapport wordt praktijkvariatie gebruikt als signaal voor mogelijk ongepast gebruik van zorg. De relatie tussen praktijkvariatie en (on)gepast gebruik van zorg is complex.(Weide et al. 1999) Niet alle praktijkvariatie duidt op ongepast gebruik van zorg. Zo is praktijkvariatie acceptabel als deze veroorzaakt wordt door medisch relevante verschillen tussen patiënten, wanneer er verschillende behandelingen zijn met vergelijkbare kosteneffectiviteit en bijwerkingen of wanneer een patiënt deelneemt aan een wetenschappelijke studie. Praktijkvariatie is onacceptabel als deze veroorzaakt wordt door gebrek aan kennis bij de behandelaar, er is dan sprake van ongepast gebruik van zorg.

Maar hoe stel je vast of variatie acceptabel is of niet en er dus sprake is van (on)gepast gebruik van zorg? Hiervoor kan de volgende indeling van zorg gebruikt worden: behandelingen die door de richtlijn aangeraden/afgeraden worden, preferentiegevoelige zorg en aanbodgevoelige zorg.

Om de variatie in zorg te kunnen duiden is in dit rapport gebruik gemaakt van landelijke richtlijnen die door zorgprofessionals zijn opgesteld.(Oncoline) Zorg waar richtlijnen een behandeling expliciet aanraden of afraden met voldoende wetenschappelijke onderbouwing kan worden beschouwd als gepast. Idealiter is er bij deze behandelingen weinig variatie, maar doordat richtlijnen regelmatig veranderen en er ook beredeneerd van de richtlijn afgeweken kan worden valt niet te verwachten dat alle patiënten volgens deze richtlijn worden behandeld.

Bij preferentiegevoelige zorg zijn meerdere behandelingen met vergelijkbare kosteneffectiviteit beschikbaar en de richtlijnen geven hier geen duidelijke behandelvoorkeur aan. Ook kan het zijn dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs

bestaat dat de ene behandeling beter is dan de andere. De keuze voor de behandeling zou moeten worden gemaakt op basis van een afweging van de voordelen, nadelen en wetenschappelijke onzekerheden van ieder alternatief. Ook de voorkeuren van patiënten zouden in deze afweging moeten worden meegenomen.(Barry 2012) Idealiter wordt de keuze voor een behandeling dus in samenspraak tussen de patiënt en arts gemaakt en zou je weinig variatie tussen ziekenhuizen verwachten. Wanneer er wel variatie is, heeft de voorlichting of voorkeur van de arts mogelijk grote invloed op de uiteindelijke keuze.

Aanbodgevoelige zorg wordt bepaald door de beschikbare capaciteit van het lokale zorgsysteem. Hier gaat het enerzijds om het niet geven van een behandeling vanwege gebrek aan capaciteit, en anderzijds om de wet van Roemer: "a bed built is a bed filled". Een voorbeeld hiervan is dat patiënten met prostaatcarcinoom vaker worden geopereerd als er een operatierobot in het ziekenhuis aanwezig is.(de Reijke et al. 2014)

Variatie bij behandelingen die expliciet worden aangeraden/afgeraden in de richtlijn

Variatie tussen ziekenhuizen bij behandelingen die worden aangeraden door de richtlijn

Er zijn twee profielen voor patiënten met mammacarcinoom, waarbij een specifieke behandeling al werd aangeraden aan het begin van de onderzochte periode (2007-2012) en welke sindsdien niet meer werd gewijzigd of aangepast. Over het algemeen krijgt het grootste deel van de patiënten de aangeraden therapie voor dergelijke langer bestaande richtlijnen, zoals hormoontherapie bij oudere patiënten met stadium II/III mamma-carcinoom met positieve hormoonreceptoren of chemotherapie bij patiënten onder de 70 jaar met cT2 tumor en cN0-2[61] . Hierbij is weinig variatie tussen de ziekenhuizen waar te nemen. Bij een sinds 2008 bestaande aanbeveling voor het geven van adjuvante chemotherapie bij stadium III coloncarcinoom is wel variatie tussen ziekenhuizen te zien. Gemiddeld kreeg 60% van deze patiënten chemotherapie, in het ziekenhuis met het laatste percentage was dit 39% en in het ziekenhuis met het hoogste percentage 66%. Ook bij het geven van radiotherapie aan niet-geopereerde patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium I/II is er variatie tussen ziekenhuizen, deze loopt van 46% tot 74 %. Mogelijk hangt dit samen met het bewijsniveau van de aanbeveling, deze is niet hoog.

Variatie tussen ziekenhuizen bij behandelingen die worden afgeraden door de richtlijn

Er was maar één onderzocht profiel waar behandeling werd afgeraden en de aanbeveling in de richtlijn niet veranderd is sinds 2007, namelijk chemotherapie bij oudere patiënten met stadium II/III mammacarcinoom met positieve hormoonreceptoren. Inderdaad krijgt maar 1% van deze patiënten chemotherapie, in het ziekenhuis met het hoogste percentage was dit 5%.

[61] Bij cT2 is de tumor tussen de 2 en 5 cm groot. Bij stadium N0-2 zijn er geen positieve lymfeklieren of zijn deze beperkt tot of de okselklieren of de interne borstklieren.

Variatie tussen ziekenhuizen bij recent aangepaste adviezen
De variatie tussen ziekenhuizen is groter bij richtlijnen die gedurende of vlak na de onderzochte periode aangepast zijn. Dit zal voor een deel samenhangen met het feit dat sommige ziekenhuizen de richtlijn al volgen voordat deze is gepubliceerd, terwijl anderen deze pas veel later implementeren. Dit kan echter niet het geheel aan variatie verklaren welke gevonden wordt tussen ziekenhuizen voor recentere richtlijnen, er spelen ook andere factoren mee. Zo kan er bijvoorbeeld twijfel zijn over de waarde van een richtlijn. Dit zien we bij de richtlijn voor patiënten met melanoom stadium I-III waarbij er discussie is over het nut van de aanbevolen schildwachtklierprocedure. Een andere mogelijk reden die voor variatie kan zorgen is de beschikbaarheid van de behandelfaciliteiten (zie alinea aanbodgevoelige zorg). Een andere reden die bij recenter richtlijnen voor variatie kan zorgen zijn de overige faciliteiten die aanwezig zijn in een ziekenhuis. Universitaire centra en gespecialiseerde ziekenhuizen beschikken veelal over ruimere opvangmogelijkheden voor de behandeling van ernstige bijwerkingen, en het kan zijn dat ze daardoor vaker bereid zijn verder te gaan in de behandeling dan medische specialisten in minder gespecialiseerde centra.

Variatie bij preferentiegevoelige zorg

Bij de behandeling van gelokaliseerd prostaatcarcinoom bestaat veel variatie tussen ziekenhuizen, de richtlijnen uit 2007 en 2014 laten hier ook ruimte voor. Omdat de verschillende behandelingen geen duidelijke verschillen in overleving laten zien geeft de richtlijn geen duidelijk behandelvoorkeur. De behandelkeuze zou in samenspraak tussen de patiënt en arts moeten worden bepaald (shared decision-making). De voorkeur van de patiënt, zijn fitheid en eventuele comorbiditeit spelen bij de behandelkeuze een belangrijke rol, maar het is niet waarschijnlijk dat deze factoren erg per ziekenhuis verschillen, dus dit lijkt niet de volledige verklaring voor de gevonden variatie tussen ziekenhuizen. Het is voorstelbaar dat de voorlichting door het ziekenhuis of voorkeur van de arts verschilt per ziekenhuis en dit zou de gevonden variatie mogelijk (deels) kunnen verklaren.

Variatie bij aanbodgevoelige zorg

Bij het geven van chemotherapie en radiotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom stadium III speelt het aanbod een rol. De richtlijn raadt sinds 2010 namelijk aan om deze behandelingen zo mogelijk gelijktijdig te geven, omdat dit tot betere overleving leidt. Toch gebeurt dit in de periode 2010-2012 gemiddeld maar in de helft van de gevallen. In het ziekenhuis met het laagste percentage patiënten dat deze behandeling kreeg was dit minder dan een kwart (22%), in het ziekenhuis met het hoogste percentage bijna 90%. Naast de vraag of een patiënt een gelijktijdige behandeling aan kan, heeft dit mogelijk ook te maken met de beschikbaarheid van radiotherapie. Indien de radiotherapiefaciliteit

zich niet in de nabijheid bevindt van het ziekenhuis waar chemotherapie gegeven wordt kan het soms niet haalbaar zijn om beide therapieën gelijktijdig aan te bieden.

Beperkingen van de onderzoeksmethode

Bij de discussie van de resultaten van dit rapport moeten ook een aantal beperkingen van de onderzoeksmethode genoemd worden.

Het was binnen het gestelde tijdsbestek niet mogelijk alle patiëntgroepen en behandelingen binnen de vijf tumorsoorten te onderzoeken. Er is daarom een selectie gemaakt van patiëntprofielen. Deze selectie is allereerst gebaseerd op de data die beschikbaar is in de NKR. Gegevens van de NKR worden gemiddeld 9 maanden na diagnose (variërend van 6 maanden tot meer dan een jaar) in de ziekenhuizen verzameld. Behandelingen die na die tijd worden gegeven worden niet meer geregistreerd in de NKR en konden om die reden niet in dit onderzoek worden opgenomen. Zeker bij prostaatcarcinoom, waar behandeling regelmatig wordt uitgesteld, mist dus een deel van de behandelingen. Ook missen behandelingen die buiten het ziekenhuis worden gegeven, zoals soms bij hormoontherapie gebeurt. Hierdoor wordt het werkelijke percentage patiënten dat behandeld is onderschat. Verder is er niet gekeken naar behandelingen die gegeven worden bij patiënten met uitzaaiingen op afstand of bij terugkeer van de tumor na eerdere succesvolle behandeling. Daarnaast waren in de onderzochte periode de meeste doelgerichte therapieën geen onderdeel van de standaard behandeling, deze zijn daarom niet onderzocht. Omdat de meeste van deze therapieën erg duur zijn is vervolganalyse wel gewenst.

Tijdens een bijeenkomst met medisch specialisten is de definitieve selectie van patiëntprofielen gemaakt. Zij hebben patiëntprofielen en behandelingen aangedragen waarvan zij verwachten dat er grote variatie tussen ziekenhuizen is. Op deze manier hopen we relevante onderwerpen geselecteerd te hebben, maar het is waarschijnlijk dat er ook bij andere patiëntprofielen en behandelingen variatie bestaat. De gevonden variatie in dit rapport is niet representatief voor behandelingen van andere patiëntprofielen en andere tumorsoorten. Dit rapport is bedoeld als basis om verder in gesprek te gaan met zorgprofessionals. De gevonden variatie kan aanleiding vormen om te praten over de oorzaken van de variatie en manieren om tot meer gepaste zorg te komen.

Variatie in behandeling tussen ziekenhuizen kan mogelijk voor een deel verklaard worden door variatie in patiëntkenmerken. De keuze voor de factoren waarvoor gecorrigeerd is, is gemaakt op basis van aanwijzingen uit de literatuur, beschikbaarheid in de NKR en statistische samenhang met het al dan niet krijgen van de geselecteerde behandeling. Hierbij zijn de volgende factoren meegenomen: leeftijd, geslacht, tumorstadium en sociaal economische status. Mogelijke verklaringen voor de variatie waarmee geen rekening gehouden kon worden in dit rapport zijn: de voorkeur van de behandelend arts,

de voorkeur van de patiënt, de conditie van de patiënt, comorbiditeit van de patiënt en lopende wetenschappelijke onderzoeken. De mening van de behandelend arts is belangrijk om in te schatten of de patiënt de behandeling aan kan. Voor comorbiditeit is wel gedeeltelijk gecorrigeerd door sociaaleconomische status mee te nemen. Comorbiditeit komt vaker voor bij patiënten met een lage sociaaleconomische status, hoewel deze relatie natuurlijk niet een-op-een is. Overigens bleek correctie voor deze variabelen bij alle profielen weinig effect te hebben op de gevonden variatie.

Een laatste beperking van het onderzoek is dat er tijdens de periode 2007-2012 verschillende versies van de TNM-classificatie[62] zijn geweest, namelijk van 2003-2009 de 6e editie en vanaf 2010 de 7e editie. Hoewel de verschillen tussen de edities beperkt zijn, zijn er dus verschillen tussen patiënten met eenzelfde stadium in 2007-2009 en 2010-2012.

Vergelijking met andere bronnen

Door de stichting Dutch Clinical Auditing (DICA) wordt sinds een aantal jaar een klinische registratie van de medische zorg opgezet. Hierin wordt ook gekeken naar zorg voor 4 van de 5 in dit rapport onderzochte tumorsoorten, alleen prostaatkanker ontbreekt. Een directe vergelijking van de resultaten van dit rapport met DICA is echter niet mogelijk omdat voor de meeste tumorsoorten pas vanaf 2013 betrouwbare gegevens beschikbaar zijn, of gegevens deels zijn gebaseerd op de NKR (Mammacarcinoom). Voor colorectaal carcinoom zijn vanaf 2011 betrouwbare resultaten beschikbaar, maar alleen van patiënten die geopereerd zijn. Bovendien zijn resultaten berekend over de gehele patiëntengroep en niet specifiek voor de door ons gekozen patiëntprofielen. Wel laat vergelijking met data uit de NKR zien dat in 2012 voor colorectaal carcinoom 97% van de patiënten tussen beide databases overeenkomen. Hoewel gegevens niet op patiëntniveau vergeleken zijn komen de landelijke gemiddeldes wat betreft behandeling ook overeen.

Vervolgstappen

De resultaten van dit rapport geven een eerste indruk van variatie in zorg voor verschillende profielen en bieden handvatten voor het dieper ingaan op de oorzaken van de gevonden variatie. Er is een aantal vragen die met extra analyses te beantwoorden zijn. Wat is de invloed van de faciliteiten die lokaal aanwezig zijn, zijn er verschillende lokale behandelprotocollen en waarom zijn die verschillend, is er behalve variatie tussen ziekenhuizen ook variatie tussen afdelingen of artsen? Behandelen specialisten in meer gespecialiseerde centra inderdaad intensiever en wat zijn de randvoorwaarden hiervoor?

[62] Internationale standaard die wordt gebruikt om de uitgebreidheid van tumoren te classificeren.

Om tot verdere verdieping te komen zouden bijeenkomsten met medisch specialisten en beroepsverenigingen georganiseerd kunnen worden. Via gesprekken met een (of meerdere) focusgroep(en) met daarin per type tumor een diversiteit aan zorgprofessionals en afgevaardigden van de betrokken beroepsvereniging kan het veld leren van het veld. Tijdens deze bijeenkomsten kunnen zorgprofessionals aan de hand van de resultaten uit het huidige onderzoek met elkaar de discussie aangaan over de oorzaken van variatie en eventueel (on)gepast gebruik van zorg. Op deze manier kan optimaal gebruik worden gemaakt van de kennis die al in het veld aanwezig is.

Bij profielen waar de richtlijn geen duidelijke aanwijzingen geeft omdat evidentie ontbreekt zou het veld het initiatief kunnen nemen door trials op te zetten. Waar sprake is van gelijkwaardige behandelingen (preferentiegevoelige zorg) zouden initiatieven ontwikkeld kunnen worden om te komen tot betere shared-decision making.

Wanneer een richtlijn verandert, bijvoorbeeld in het geval van het ontraden van een behandeling in een nieuwe richtlijn die tot voor kort juist werd aangeraden, is het zinvol om de richtlijn adherentie gemonitord worden. Dit om te analyseren hoe lang het duurt voor een richtlijn geïmplementeerd wordt en hoe volledig deze wordt geïmplementeerd.

Conclusie

Er is variatie tussen ziekenhuizen in oncologische zorg bij bijna alle profielen van de vijf onderzochte tumorsoorten. Dit was ook te verwachten omdat er profielen zijn geselecteerd waar medisch specialisten veel variatie voorspelden. Verder zijn door het verschijnen van nieuwe richtlijnen de aanbevelingen voor veel profielen tijdens de periode 2007-2012 veranderd. Oncologie is een veld dat sterk in beweging is en er zullen ziekenhuizen zijn die vooruitlopend op een nieuwe richtlijn al hun behandelbeleid aanpassen en ziekenhuizen die daar langer mee wachten. Dit kan voor een deel de gevonden variatie verklaren. Bij richtlijnen gebaseerd op Evidence Based Medicine, die duidelijke aanbevelingen geven, en waarbij de aanbevelingen gedurende de periode 2007-2012 niet zijn veranderd voor een specifiek patiëntprofiel is weinig variatie tussen ziekenhuizen te zien.

Verklarende woordenlijst

Adjuvante therapie	Adjuvante therapie wordt gegeven aanvullend op de primaire behandeling
Amputatie	Bij borstkanker; chirurgische verwijdering van de gehele borstklier
Angio-invasieve groei	Ingroei van de tumor in de omringende bloedvaten
Carcinoom	Kanker, kwaadaardig gezwel van epitheliaal weefsel (huid, slijmvlies en klierweefsel)
Case-mix	Karakteristieken van de patiëntenpopulatie
Chemoradiatie	Gelijktijdige toediening van bestraling (radiotherapie) en chemotherapie
Colon	Dikke darm
Colorectaal	Dikke darm dan wel endeldarm
Comorbiditeit	De aanwezigheid van aandoeningen/stoornissen, anders dan de te behandelen ziekte, ten tijde van de behandeling
ER	Oestrogeen receptor
Eerste/diagnostische excisie	Om melanoom vast te stellen wordt een klein stukje weefsel weggenomen, een zogenaamde excisie
Excisie	Verwijdering, uitsnijding
Gleason score	Via microscopisch onderzoek kan de agressiviteit van de tumor bepaald worden. Bij een hoge Gleason score is de tumor agressiever.
HER2-overexpressie	Een verhoogde aanwezigheid van Human epidermal growth factor receptor 2, Eiwit (antigeen) dat zich bevindt op de celwand van bepaalde borstkankercellen en deze cellen het signaal geeft om te delen.
Hormoonreceptor	Een eiwit op borstkankercellen dat de gevoeligheid voor hormoontherapie bepaalt. Het gaat hier om receptoren voor oestrogeen (ER) en progesteron (PR).
Klinisch stadium (cT/cN)	Uitdrukking van de mate van uitbreiding van kanker vóór een eventuele operatie op basis van bevindingen van klinisch, beeldvormend en histologisch onderzoek
Mesorectale fascie	Vlies dat het vetweefsel rond het rectum (het mesorectum) omgeeft
Mamma	Borst
Melanoom	Een vorm van huidkanker die uitgaat van melanine bevattende pigment cellen of melanocyten
Microsatelliet instabiliteit	Een defect in het DNA-herstelmechanisme
N-stadium	Betrokkenheid van lymfeklieren in het geval van kanker
Preoperatieve therapie	Radio-, chemo- of hormoontherapie gegeven voordat de tumor verwijderd wordt
Niveau 1	Gebaseerd op systematische review of ten minste twee gerandomiseerde onderzoeken van goede kwaliteit.

Niveau 2	Gebaseerd op ten minste twee vergelijkende klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of andere vergelijkende onderzoeken.
Niveau 3	Gebaseerd op 1 vergelijkend onderzoek of op niet-vergelijkend onderzoek.
Niveau 4	Gebaseerd op mening van deskundigen.
Palliatieve behandeling	Een behandeling die als doel heeft de kwaliteit van leven te verbeteren door verlichting van klachten, en/of verlenging van het leven, zonder daadwerkelijk genezing.
Pathologisch stadium (pT/pN)	Uitdrukking van de mate van uitbreiding van kanker na een operatie maar voor behandeling op basis van bevindingen voor en tijdens de operatie en pathologisch onderzoek
Postoperatief	Na de operatie
Positieve lymfeklieren	Lymfeklieren waarin tumorcellen aanwezig zijn
Positieve snijvlakken	Dit betekent dat de tumor bij operatie niet geheel verwijderd is
PR	Progesteron-receptor
Preoperatief	Voorafgaand aan de operatie
Prognose	Voorspelling of verwachting hoe het ziekte beloop zal zijn
PSA	Prostaat specifiek antigeen, een eiwit dat door de prostaatklier gemaakt wordt
Radiotherapie	Bestraling
Rectum	Endeldarm
Schildwachtklier	De eerste drainerende lymfeklier behorende tot een groep regionale lymfeklieren
Stadiëring	Bepalen van de uitgebreidheid van de ziekte doormiddel van verschillende onderzoeken zoals lichamelijk onderzoek, beeldonderzoek en weefselonderzoek
SES	Sociaal economische status
Stereotactische bestraling	Nauwkeurige bestraling vanuit verschillende richtingen waardoor een hoge bestralingsdosis gegeven kan worden, terwijl het omliggende weefsel wordt gespaard
Systemische therapie	Een behandeling die het gehele lichaam aanpakt, bijv. chemotherapie, hormoontherapie of immunotherapie
Therapeutische excisie	Wanneer melanoom is vastgesteld wordt met een grote marge de hele tumor weggesneden.
T-stadium	Grootte of directe uitbreiding van de tumor
Tumorpositieve okseltop	Uitzaaiingen in de hoge okselklieren

Referenties

André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F (2009). "Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial." *Journal of Clinical Oncology 27(19)*: 3109-3116.

Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, Kozlowski M, Le Péchoux C, Pirker R, Pinel MIS (2010). "Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer." *Journal of Clinical Oncology 28 (1)*: 35-42.

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R (2010). "Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non–small-cell lung cancer." *Journal of Clinical Oncology 28 (13)*: 2181-2190.

Barry MJ (2012). "Shared decision making: informing and involving patients to do the right thing in health care." *The Journal of Ambulatory Care Management 35(2)*: 90-98.

Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS (2006). "Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27." *Journal of Clinical Oncology 24(13)*: 2019-2027.

Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M (2010). "Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials." *Annals of Oncology 21(9)*: 1743-1750.

Colorectal Cancer Collaborative Group (2001). "Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials." *Lancet 358(9290)*: 1291.

de Reijke T, Aben KKH, Incrocci L, van Oort I (2014). Deelrapportage voor prostaatkanker. Kankerzorg in beeld. Siesling S., Sonke G., De Raaf A., Jansen M. Utrecht, IKNL.

Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B (2009). "Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis." *European Journal of Cancer 45(10)*: 1890-1896.

Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V (2006). "Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]):

a randomised controlled trial." *The Lancet Oncology 7(9)*: 719-727.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2011). "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials." *Lancet 378(9804)*: 1707.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005). "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *Lancet 365(9472)*: 1687-1717.

Godar DE (2011). "Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma." *Journal of Skin Cancer 2011*.

Integraal kankercentrum Nederland. "Incidentie borstkanker." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_borstkanker/img534e819a612e4 .

Integraal kankercentrum Nederland. "Incidentie long- en luchtpijpkanker." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_long_en_luchtpijpkanker/img534e81e8a02fd .

Integraal kankercentrum Nederland. "Incidentie prostaatkanker." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_prostaatkanker/img534e82187ec19 .

Integraal kankercentrum Nederland. "Incidentie Spijsverteringsorganen / Dikke darm, rectosigmoid & endeldarm." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_darmkanker/img534e81c492d09 .

Integraal kankercentrum Nederland. "Overleving long- en luchtpijpkanker." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Overleving_long_en_luchtpijpkanker/img511a3e4bb7938 .

Integraal kankercentrum Nederland. "Sterfte Prostaat." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Sterfte_prostaatkanker/img534e83633fae0 .

Integraal kankercentrum Nederland. "Sterfte Spijsverteringsorganen / Dikke darm, rectosigmoid & endeldarm." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Sterfte_darmkanker/img534e831d9ca26 .

Integraal kankercentrum Nederland (2014). Kankerzorg in beeld. Siesling S., Sonke G., De Raaf A., Jansen M. Utrecht.

Jassem J (2000). "Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials." *Lancet 355*: 1757-1770.

Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren (2008). Coloncarcinoom. Landelijke richtlijn met regionale toevoegingen. Versie 2.0.

Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren (2008). Landelijke richtlijn Rectumcarcinoom.

Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren (2014). Landelijke richtlijn Colorectaal Carcinoom.

Landelijke Werkgroep Longtumoren (2011). Landelijke richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom.

Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005). "Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis." *Journal of the National Cancer Institute 97(3)*: 188-194.

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH (1990). "Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma." *New England Journal of Medicine 322(6)*: 352-358.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ (2014). "Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma." *New England Journal of Medicine 370(7)*: 599-609.

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (2005). Landelijke richtlijn Mammacarcinoom.

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (2008). Landelijke richtlijn Mammacarcinoom.

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (2012). Landelijke richtlijn Mammacarcinoom.

Nederlandse Melanoom Werkgroep (2012). Landelijke richtlijn Melanoom.

Nederlandse Vereniging voor Urologie (2014). Landelijke richtlijn Prostaatcarcinoom.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995). "Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials." *BMJ 311*: 899-909.

Oncoline. "Richtlijnen voor oncologische zorg." beschikbaar op: http://www.oncoline.nl/index.php .

Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L (2008). "Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group." *Journal of Clinical Oncology 26(21)*: 3552-3559.

Raad voor Volksgezondheid & Zorg (2004). Met het oog op gepaste zorg, Achtergrondstudie uitgebracht door de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg bij het advies Gepaste zorg.

Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, Schroer K, Heller R, Ross M, Lyman G (1994). "The orderly progression of melanoma nodal metastases." *Annals of Surgery 220(6)*: 759.

Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V (2010). "Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer." *Journal of Clinical Oncology 28(20)*: 3219-3226.

Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, Martelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M (2003). "Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non–small-cell lung cancer." *Journal of the National Cancer Institute 95(19)*: 1453-1461.

Siesling S, van der Heijden-van der Loo M, Tjan-Heijnen VCG, van de Velde CJH, Maduro JH, Westenend PJ (2014). Mammacarcinoom. Kankerzorg in beeld. Siesling S., Sonke G., De Raaf A., Jansen M. Utrecht, IKNL.

Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S (2011). "DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy." *Journal of the National Cancer Institute 103(11)*: 863-875.

Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL (2008). "Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non–small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups." *Journal of Clinical Oncology 26(31)*: 5043-5051.

Takeuchi H, Taback B, Kuo C, Hoon DS (2004). "Clinicopathological utility of molecular staging for melanoma patients undergoing sentinel lymphadenectomy." *Annals of Surgical Oncology 11(3)*: 152S-155S.

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G (2006). "Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial." *JAMA 296(19)*: 2329-2335.

Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G (2009). "Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial." *The Journal of Urology 181(3)*: 956-962.

Timmerman R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Ibbott G, Martin E, Abdulrahman R, Swann S, Fowler J, Choy H (2006). "Accreditation and quality assurance for Radiation Therapy Oncology Group: Multicenter clinical trials using Stereotactic Body Radiation Therapy in lung cancer." *Acta Oncologica 45(7)*: 779-786.

Vereniging van Integrale Kankercentra (2005). Richtlijn Melanoom van de huid.

Vereniging van Integrale Kankercentra, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (2004). Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom: stadiëring en behandeling.

Vereniging van Integrale Kankercentra, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg

CBO (2007). Richtlijn Prostaatcarcinoom: diagnostiek en behandeling.

Waller D, Peake M, Stephens R, Gower N, Milroy R, Parmar M, Rudd R, Spiro S (2004). "Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial." *European Journal of Cardio-thoracic Surgery 26(1)*: 173-182.

Weide MG, Westert GP, Schouten JSAG, Groenewegen PP (1999). Praktijkvariatie en gepaste zorg: een literatuurstudie ter verkenning van de mogelijkheid gepaste zorg te monitoren. Utrecht, NIVEL.

Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Inculet R, Vallieres E (2005). "Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non–small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine 352(25)*: 2589-2597.