

University of Groningen

Referral patterns, prognostic models and treatment in soft tissue sarcomas

Seinen, Johanna Magda

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Seinen, J. M. (2018). *Referral patterns, prognostic models and treatment in soft tissue sarcomas*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDIX

Samenvatting
Summary
Curriculum vitae
PhD portfolio
Dankwoord

Samenvatting

Weke delen sarcomen zijn relatief zeldzaam en de diagnose werd in Nederland in 2017 meer dan 700 keer gesteld. [1] Ter vergelijking wordt de diagnose van goedaardige weke delen zwellingen ongeveer 100 keer vaker gesteld. [2] Op basis van nieuwe technologieën, met name op het gebied van genetica, is de classificatie van weke delen sarcomen onderhevig aan veranderingen. Op dit moment worden meer dan 50 verschillende subtypen erkend.

Weke delen sarcomen geven aspecifieke klachten en vaak zelfs alleen een voelbare zwelling zonder pijn. Dit maakt het op tijd herkennen zeer lastig en leidt het regelmatig, zowel bij patiënt en/of dokter, tot een vertraging in het stellen van de uiteindelijke diagnose sarcoom. Aangezien de tijd tot het stellen van de diagnose en het inzetten van behandeling de prognose kan beïnvloeden is het belangrijk dat er geen vertraging optreedt in het stellen van de juiste diagnose. Net zo belangrijk is, dat patiënten ofwel behandeld worden in een van de vijf sarcoom centra in Nederland, dan wel consultatie plaatsvindt met betrekking tot de diagnose en voorgestelde behandeling. Dit om zogenaamde ‘whoops’ procedures, waarbij pas achteraf de diagnose sarcoom wordt gesteld, te voorkomen. Daarom wordt in Zweden gepleit tot het verwijzen van alle patiënten met diep gelegen tumoren of tumoren groter dan 5 cm in de weke delen naar sarcoom centra. Dit heeft ertoe geleid dat bijna 100% van de patiënten met weke delen sarcoom uiteindelijk werd verwezen naar een sarcoomcentrum, waarvan driekwart voor het verrichten van een biopsie. [3] De richtlijn zal overigens niet leiden tot een overmaat aan verwijzingen van patiënten met goedaardige zwellingen, aangezien 1 op de 4 patiënten daadwerkelijk de diagnose sarcoom kreeg. [3]

In Nederland bestaan er geen officiële richtlijnen voor het verwijzen, maar wordt wel geadviseerd om patiënten met vergelijkbare tumorkenmerken te bespreken in een multidisciplinair overleg en te bespreken met een van de vijf sarcoom centra.

Een speciale groep binnen de weke delen sarcomen zijn retroperitoneale tumoren. Deze tumoren, zoals laaggradige liposarcomen, kunnen wel zo groot worden als 20 cm voordat patiënten hier klachten van ervaren. In hoofdstuk 3 wordt beschreven dat meer dan 90% van de patiënten met retroperitoneale tumoren

wordt verwezen naar een sarcoom centrum voordat behandeling is gestart. De gemiddelde vertraging door de dokter bij het stellen van de diagnose was aanzienlijk, namelijk 3 maanden. Het grootste deel hiervan werd veroorzaakt door het diagnostisch proces in het (perifere) ziekenhuis en het sarcoomcentrum, en niet zozeer bij de huisarts. Een mogelijke verbetering is om huisartsen beter te informeren over sarcomen, het bestaan van sarcoom centra en het direct kunnen doorverwijzen naar sarcoom centra. Daarnaast kan het sarcoom centrum zelf het diagnostisch proces beter stroomlijnen zodat vertraging wordt voorkomen. Recent heeft het sarcoom team van het Universitair Medisch Centrum Groningen daadwerkelijk een voorstel gedaan voor een nieuw behandelmodel om de sarcoomzorg meer efficiënt en kosten effectief te maken. [4]

Voor de meeste weke delen sarcomen geldt nog steeds dat chirurgie de voornaamste behandeling is. In de jaren '80, heeft o.a. een gerandomiseerde studie van de NCI aangetoond dat de lokale controle tot 85% verbeterd kon worden met aanvullende radiotherapie. [5-10] Radiotherapie is sindsdien standaard behandeling geworden na krappe of R1/R2 resecties. In tegenstelling tot radiotherapie heeft (neo)adjuvante chemotherapie geen invloed gehad op de ziektevrije en algehele overleving. [11-12] Een uitzondering zijn enkele weke delen tumoren die wel gevoelig zijn voor chemotherapie zoals de vaak bij kinderen voorkomende Ewing sarcomen, rhabdomyosarcomen en extraskeletaal osteosarcomen.

Er bestaan verschillende prognostische modellen, die patiënten indelen in laag of hoog risico voor recidief ziekte. De bekendste zijn die van de National Cancer Institute (NCI) en de French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Het NCI model gebruikt histologisch subtype, pleomorfisme en mitose aantal. Het FNCLCC model is gebaseerd op de score van differentiatie, mitose aantal en hoeveelheid tumor necrose. In hoofdstuk 5 wordt de rol van proliferatie beschreven als prognostische marker. Hiervoor is gebruik gemaakt van immunohistochemische beoordeling van Ki-67, Top2a, p21, en p27Kip1. Het voordeel van proliferatie is dat het bepaald kan worden op een histologisch biopsie, zodat het gebruikt kan worden in het pre-operatieve beslissingsproces voor het geven van neo-adjuvante chemotherapie voor lokaal uitgebreide weke delen tumoren. Niettemin is een histologisch biopsie altijd beperkt door een kleine hoeveelheid weefsel uit een tumor, die mogelijk gebieden kent van necrose en dedifferentiatie.

In de laatste jaren worden genetische 'pathways' ontrafeld, wat heeft geleid tot 'targeted therapy', waarvan enkele medicijnen inmiddels zijn goedgekeurd voor de kliniek, zoals imatinib, trabectedin en pazopanib. [13]

Voor patiënten met lokaal uitgebreide, primair niet te opereren, primaire of secundaire weke delen sarcomen van de extremiteiten bestaat een alternatieve vorm van behandeling in Europa in de vorm van geïsoleerde ledemaat perfusie onder hyperthermie. Deze techniek kan worden aangeboden in de vorm van neoadjuvante therapie gevolgd door in opzet curatieve operatie of als een primair palliatieve behandeling. In geval van een niet operabel sarcoom van een ledemaat, met of zonder afstandsmetastasen, kan met behulp van een hypertherme geïsoleerde ledemaat perfusie met TNFa en melphalan bij ongeveer 90% van de patiënten de ledemaat behouden blijven met acceptabel percentage bijwerkingen. [14-15]

In 1996 werden de resultaten van de eerste multicenter trial met perfusie met Tumor Necrosis Factor alpha (TNFa/HIL) en Melphalan gepubliceerd, dat een ledemaat sparende overleving liet zien van 84%. [16] Desondanks kan ernstige necrose van de huid op korte termijn, en ernstige ischemie op de lange termijn, leiden tot amputatie. [17] Bovendien kan deze behandeling tezamen met opereren en adjuvante bestraling de kans op pathologische fracturen sterk doen toenemen met een 10jaars risico van 15%, welke de kwaliteit van leven sterk beïnvloedt. (Hoofdstuk 7)

Hoofdstuk 6 omvat een historische beschrijving van de geïsoleerde perfusie behandeling en de uitdagende korte en lange termijn complicaties.

Bij vrouwen met borstkanker die in het verleden een mamma amputatie ondergingen en een okselklierdissectie en bestraling van de oksel en eventueel thoraxwand, werd sporadisch een zeer bijzonder sarcoom gediagnosticeerd in een arm met lymfoedeem, het Steward-Treves syndroom. Een sarcoom waarvoor een amputatie van de aangedane ledemaat vaak niet was te voorkomen, totdat de geïsoleerde ledemaat perfusie met TNFa en melphalan beschikbaar kwam. [18] Daarnaast wordt in toenemende mate het angiosarcoom van de borst gediagnosticeerd bij vrouwen die een borstsparende behandeling hebben ondergaan voor borstkanker. [19] Het is eveneens een zeer zeldzaam sarcoom. In 2014

werd aangetoond dat secundaire angiosarcomen zich anders ontwikkelen dan primaire angiosarcomen doordat zij andere genetische 'pathways' volgen, zoals de toegenomen regulatie van MYC, KIT en RET en de verminderde regulatie van CDKN2C. Het herkennen van deze 'pathways' geeft de mogelijkheid om diagnostisch te differentiëren tussen beide groepen, en kan tegelijkertijd dienen als basis voor therapeutische evaluatie van RET-kinase remmers. [20]

Gezien de vasculaire aard van de tumor, is het aannemelijk om aan te nemen dat deze tumoren goed reageren op 'targeted therapy' met VEGF remmers. De Franse sarcomen groep heeft sorafenib als potentiële medicatie onderzocht en beschreef een matige antitumor activiteit. Tot nu toe wordt medicamenteuze therapie gezien als experimentele behandeling en dus alleen gebruikt in klinische trials. Chirurgie is tot nu toe de enige mogelijkheid tot curatie. In hoofdstuk 9 wordt beschreven dat R0 resectie alleen mogelijk is indien zeer radicaal wordt geopereerd en dan nog in ongeveer driekwart van de patiënten haalbaar is. Ondanks radicale resectie ontwikkelde meer dan de helft van de patiënten een lokaal recidief binnen aanzienlijke tijd (mediaan 6 maanden). [21] Van de patiënten met recidief had de groep die in aanmerking kwam voor re-resectie een betere overleving dan de groep die niet in aanmerking kwam voor operatie. Helaas was de mediane overleving niet veel meer dan drie jaar.

Niet alle weke delen sarcomen hebben een slechte prognose. Een speciale subtype binnen de weke delen sarcomen vormen de desmoïde type fibromatose tumoren. Deze tumoren kunnen lokaal wel invaderend groeien, maar metastaseren niet. De overleving is daarom nagenoeg 100% en patiënten komen zeldzaam te overlijden aan hun ziekte. Vanwege deze goede prognose zijn mutilerende operaties als eerste stap binnen curatieve setting niet wenselijk. Om deze reden wordt aanvullende radiotherapie gegeven voor extra lokale controle bij marginale resecties. In 2013 heeft de EORTC in een fase 2 trial het effect van alleen radiotherapie met 56Gy op inoperabele tumoren gepubliceerd, waarbij een goede lokale controle van 82% wordt beschreven. [22] Slechts in een klein aantal werd daadwerkelijk complete regressie bereikt (14%). Ondanks dit goede resultaat ontwikkelde uiteindelijk 23% lokale progressie.

Niettemin induceert radiotherapie ook korte en lange termijn morbiditeit zodat ook andere behandelingen worden overwogen. De laatste jaren is een trend

waarneembaar waarbij een afwachtende houding wordt aangenomen waarbij het gedrag van de tumor wordt geobserveerd. Het gaat hier vaak om een subgroep van tumoren die geen klachten geven en bij groei niet direct inoperabel worden zodat chirurgie nog wel achter de hand kan worden gehouden. Vanwege de lage incidentie van desmoid type fibromatose, die slechts 3% van het totaal aantal weke delen sarcomen beslaat, zijn de gerapporteerde aantallen in studies meestal klein. Daarom wordt in hoofdstuk 11 een systematische analyse van vier verschillende behandelstrategieën gedurende de afgelopen decennia, namelijk opereren, opereren en radiotherapie, radiotherapie alleen en observatie, beschreven.

Conclusie

De diagnose en de behandeling van weke delen sarcomen is over het algemeen complex en daarbij onderhevig aan verandering door continu nieuwe inzichten. Mede door de lage incidentie is het daarom niet haalbaar voor de meeste specialisten om de literatuur bij te houden en de meest recente, vaak gecombineerde behandelopties toe te passen. Het consulteren, c.q. verwijzen naar een sarcoom centrum is daarom noodzakelijk, hetzij voor het stellen van de juiste diagnose en/of uitvoeren van de behandeling. Van een sarcoom centrum wordt een laagdrempelige consultatie of verwijzing, met een efficiënt diagnostisch traject en een goede monitoring van behandeling en terugkoppeling naar verwijzers verwacht.

De verbetering van de prognose van weke delen sarcomen patiënten lijkt voort te komen uit de toegenomen kennis over het ontstaan van een sarcoom en de genetische 'pathways' die daarbij ontrafeld worden en de daarbij behorende mogelijke 'target therapies'. Desalniettemin, moet rekening gehouden worden met de bijwerkingen en hoge kosten van deze therapieën en moet een juiste selectie kunnen worden gemaakt van tumoren die waarschijnlijk goed zullen reageren.

Ten slotte kan de samenwerking tussen de (sarcoom) centra, nationaal en internationaal, leiden tot onderlinge kennisverwerving, en het behandelen van grotere, gedefinieerde patiënten groepen binnen goed gedocumenteerde onderzoeken.

Referenties

1. website Cijfers over kanker. <http://www.cijfersoverkanker.nl>
2. Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger FM. (2013) Enzinger and Weiss's soft tissue tumors (4th edition). Philadelphia : Mosby Elsevier.
3. Styring E, Billing V, Hartman L, Nilbert M et al. Simple guidelines for efficient referral of soft-tissue sarcomas: a population-based evaluation of adherence to guidelines and referral patterns. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Jul 18;94(14):1291-6.
4. Seinen JM, Ikkersheim D, Heineman E, Hoekstra HJ. Sarcoomzorg UMCG overstijgt de afdeling. *Medisch Contact* 2012 Nov.
5. Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher CD. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol.* 2000 Oct;1:75-85.
6. Ham SJ, van der Graaf WT, Pras E, Molenaar WM et al. Soft tissue sarcoma of the extremities. A multimodality diagnostic and therapeutic approach. *Cancer Treat Rev.* 1998 Dec;24(6):373-91.
7. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH et al. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1985 Jun 1;55(11):2659-67.
8. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT Jr. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer.* 1981 May 15;47(10):2391-7.
9. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jul 15;32(4):969-76.
10. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982 Sep;196(3):305-15.
11. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration.* *Lancet* 1997 Dec 6;350(9092):1647-54.
12. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):1045-54.
13. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 May 19;379(9829):1879-86.
14. Olieman AF, van Ginkel RJ, Molenaar WM, Schraffordt Koops H et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan as palliative limb-saving treatment in patients with locally advanced soft-tissue sarcomas of the extremities with regional or distant metastases. Is it worthwhile? *Arch Orthop Trauma Surg.* 1998;118(1-2):70-4.
15. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, Verhoef C et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2006 Apr 15;106(8):1776-84.
16. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Liénard D, Kroon BB et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. *J Clin Oncol.* 1996 Oct;14(10):2653-65.
17. van Ginkel RJ, Thijssens KM, Pras E, van der Graaf WT et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma; three time periods at risk for amputation. *Ann Surg Oncol.* 2007 Apr;14(4):1499-506.
18. Lans TE, de Wilt JH, van Geel AN, Eggermont AM. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for nonresectable sSewart-Treves lymphangiosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2002 Dec;9(10):1004-9.

19. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, Aref A et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int j Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Apr 1;52(5):1231-7.
20. Styring E, Seinen JM, Dominguez-Valentin M, Domanski HA et al. Key roles for MYC, KIT and RET signaling in secondary angiosarcomas. *Br J Cancer* 2014 Jul 15;111(2):407-12.
21. Seinen JM, Styring E, Verstappen V, Vult von Steyern F et al. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection. *Ann Surg Oncol.* 2012 Aug;19(8):2700-6.
22. Keus RB, Nout RA, Blay JY, de Jong JM et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2672-6.

Summary

Soft tissue sarcomas are relatively rare, and the incidence of newly diagnosed patients in the Netherlands in 2017 was over 700 patients. [1] In comparison, the incidence of benign soft tissue lesions was around 100 times more. [2] Based on new technologies, especially in the area of genetics, the classification of soft tissue sarcomas is subjected to major changes. At this moment over 50 different subtypes are recognized.

Soft tissue sarcomas give rise to non-specific complaints and often only to a painless palpable mass. This makes the detection of these tumours difficult and leads regularly to both patient and doctors delay in anticipation of the correct diagnosis. Since these delays to the start of treatment influence prognosis, it is important to try to shorten these delays. Equally important is that patients are either treated in one of the five sarcoma centres in the Netherlands, or consultation is sought beforehand regarding diagnosis and proposed treatment. This is to prevent so-called 'whoops' procedures, in which the diagnosis of sarcoma is made after surgical resection. For this reason, there is in Sweden a plea for the referral of all patients with deep seated tumours or tumours larger than 5 cm to sarcoma centres. As a result, almost 100% of patients with soft tissue sarcomas were eventually referred to a sarcoma centre, three-quarters of which were referred even before performing biopsy. [3] Moreover, the guideline will not lead to an excess of referrals of patients with benign tumours, since 1 in 4 patients actually got the diagnosis of sarcoma. [3]

In the Netherlands, no official referral guideline exist, but it is generally advised to discuss patients with similar tumour characteristics in a multidisciplinary setting and consult dedicated sarcoma specialists at one of the five sarcoma centres.

A special group within the soft tissue sarcomas are retroperitoneal tumours. These tumours, such as low-grade liposarcomas, can be as large as 20 cm before patients experience symptoms. Chapter 3 describes that more than 90% of patients with retroperitoneal tumours are referred to a sarcoma centre before treatment is started. However, the average doctor delay till diagnosis was substantial, namely 3 months. The most notable cause of this delay was induced by the diagnostic process at the referring hospital and sarcoma centre, less due

to the general practitioner. A possible improvement is to better educate general practitioners about sarcomas, the existence of sarcoma centres, and the possibility to directly refer to sarcoma centres. In addition, the sarcoma centre itself can improve the diagnostic process to shorten delays. Recently, the sarcoma team of the University Medical Centre Groningen actually made a proposal for a new treatment model to make sarcoma care more efficient and cost effective. [4]

Still today, surgery remains the mainstay in soft tissue sarcoma treatment. In the eighties, among other studies, a randomized trial of the National Cancer Institute (NCI) has demonstrated that local control could be improved till 85% using adjuvant radiotherapy. [5-10] Thereafter, radiotherapy has become standard therapy after marginal (R1) or incomplete (R2) surgical excision. In contrary to radiotherapy, (neo-)adjuvant chemotherapy did not influence disease free or overall survival. [11-12] Exceptions to this rule are some soft tissue sarcomas frequently diagnosed in children, e.g. Ewing sarcomas, rhabdomyosarcomas and extra skeletal osteosarcomas.

Different prognostic models are used to divide patients into low or high risk groups for recurrence of disease. The best known models are the one of the NCI and the French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). The NCI model uses histological subtype, pleomorphism and mitotic count. The FNCLCC model is based on tumour differentiation, mitotic count and percentage of tumour necrosis. Chapter 5 describes the role of proliferation as prognostic marker. Proliferation was based on immunohistochemical determination of Ki-67, Top2a, p21, and p27Kip1. The advantage of proliferation is that it can be used in biopsies; permitting pre-operative decision-making whether or not neo adjuvant chemotherapy could have benefit in locally advanced soft tissue sarcomas. Nevertheless, a histological biopsy is always limited by small amount of tissue from a tumour that may have areas of necrosis and dedifferentiation.

In the last decade genetic pathways have been discovered that have led to targeted therapy, of which several drugs recently have been approved for clinical use, e.g. imatinib, trabectedin en pazopanib. [13]

For patients with locally advanced, primary non-operable, primary or secondary soft tissue sarcomas of the extremities there exists an alternative form of

treatment in Europe, namely hyperthermic isolated limb perfusion (H-ILP). This technique can be offered in the form of neo-adjuvant therapy followed by an intentionally curative operation, or as a primary palliative treatment. In the case of a primary non-operable sarcoma of the extremities, with or without distant metastases, perfusion with TNF α and melphalan can contribute to limb salvation with an acceptable percentage of side effects in approximately 90% of patients. [14-15]

In 1996 the results of a multi centre trial with H-ILP with Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α HIL) en Melphalan were published, showing a limb salvage rate of 84%. [16] Nonetheless, severe necrosis in the short term and severe ischemic reaction in the long term can lead to amputation. [17] Moreover, H-ILP in combination with surgical treatment and radiotherapy increases the risk of pathological fractures, with an overall 10years risk of 15%, which substantially influence quality of life. (Chapter 7)

Chapter 6 outlines an historical description of the H-ILP treatment including challenging short and long-term complications.

In women who have suffered breast cancer and treated with breast amputation and additional axillary lymph node dissection, and/or radiotherapy of the axilla and possibly also the thoracic wall, rarely a special sarcoma has been diagnosed in an arm with oedema, the Steward-Treves syndrome. This type of lymphangiosarcoma was usually treated with amputation, until H-ILP came available. [18] Additionally, there is an increasing incidence of angiosarcoma of the breast following radiation after breast sparing surgery. [19]. Nevertheless, its occurrence is sporadic. In 2014, it was reported that secondary angiosarcomas develop differently than primary angiosarcomas because they follow different genetic pathways, such as the upregulation of MYC, KIT and RET and the down regulated CDKN2C. The recognition of these pathways gives rise to the possibility of diagnostic differentiating between both tumours, and at the same time as a base for therapeutic evaluation of RET-kinase inhibitors. [20]

Given the vascular nature of the tumour, it is likely to assume that these tumours respond well to targeted therapy with VEGF inhibitors. The French sarcoma group studied sorafenib as a potential drug and described moderate antitumor activity. Up to now, drug therapy has been seen as experimental treatment and

thus only used in clinical trials. Surgery is the only possibility to cure the disease so far. Chapter 9 describes that R0 resection is only possible if very radical surgery is performed and in about three-quarters of the patients this is still feasible. Despite radical resection, more than half of the patients developed a local recurrence within a considerable time (median 6 months). [21] Of the patients with relapse, the group eligible for re-resection had a better survival than the group that did not qualify for surgery. Unfortunately, the median survival was not much more than three years.

Not all soft tissue sarcomas have a poor prognosis. A special subtype within the soft tissue sarcomas is desmoid type fibromatosis. These tumours are locally invasive, but do not metastasize. Survival is therefore almost 100%, and patients die rarely due to their disease. Consequently, mutilating operations as a first step within a curative setting are not desirable. For this reason, additional radiotherapy is given for additional local control in marginal resections. In 2013, the EORTC published the effect of radiotherapy alone with 56Gy on inoperable tumours in a phase 2 trial, describing a good local control of 82%. [22] Only in a small number, complete regression was actually achieved (14%). Despite this good result, 23% eventually developed local progress.

Nevertheless, radiotherapy also induces short and long-term morbidity so that other treatments are also considered. In recent years, a trend has been observed in which a wait-and-see attitude is embraced by means of regular check-ups including radiological imaging of the tumour. This is often a subgroup of tumours that do not cause any symptoms and are not immediately inoperable in the event of growth so that surgery can still be kept as an alternative. Due to the low incidence of desmoid type fibromatosis, which accounts for only 3% of the total number of soft tissue sarcomas, the reported numbers in studies are usually small. Therefore, Chapter 11 describes a systematic analysis of four different treatment strategies during the past decades, namely surgery, surgery and radiotherapy, radiotherapy alone and observation.

Conclusion

Diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas is generally complex and subjected to change through continuous new insights. Furthermore, due to their low incidence it is not feasible for most specialists to keep up with literature and to apply the most recent, often multimodality, treatment options. Consultation, or referring to a sarcoma centre, is therefore necessary, either for making the correct diagnosis and/or performing the treatment. To promote this, a low-threshold consultation or referral, with an efficient diagnostic process and a good monitoring of treatment and feedback to referrers, is expected from a sarcoma centre.

The improvement of prognosis of soft tissue sarcoma patients is based on increasing knowledge about the development of a sarcoma and the genetic pathways that are unravelled and the associated possible target therapies. Nonetheless, the side effects and high costs of these therapies must be taken into account and proper selection should be made of tumours that are likely to respond well.

Finally, cooperation between the (sarcoma) centres, nationally and internationally, can lead to mutual knowledge acquisition, and the treatment of larger, defined patient groups within well-documented studies.

References

1. website Cijfers over kanker. <http://www.cijfersoverkanker.nl>
2. Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger FM. (2013) Enzinger and Weiss's soft tissue tumors (4th edition). Philadelphia : Mosby Elsevier.
3. Styring E, Billing V, Hartman L, Nilbert M et al. Simple guidelines for efficient referral of soft-tissue sarcomas: a population-based evaluation of adherence to guidelines and referral patterns. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Jul 18;94(14):1291-6.
4. Seinen JM, Ikkersheim D, Heineman E, Hoekstra HJ. *Medisch Contact* 2012 Nov.
5. Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher CD. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol.* 2000 Oct;1:75-85.
6. Ham SJ, van der Graaf WT, Pras E, Molenaar WM et al. Soft tissue sarcoma of the extremities. A multimodality diagnostic and therapeutic approach. *Cancer Treat Rev.* 1998 Dec;24(6):373-91.
7. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH et al. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1985 Jun 1;55(11):2659-67.
8. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT Jr. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer.* 1981 May 15;47(10):2391-7.
9. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jul 15;32(4):969-76.
10. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982 Sep;196(3):305-15.
11. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration.* *Lancet* 1997 Dec 6;350(9092):1647-54.
12. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):1045-54.
13. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 May 19;379(9829):1879-86.
14. Olieman AF, van Ginkel RJ, Molenaar WM, Schraffordt Koops H et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan as palliative limb-saving treatment in patients with locally advanced soft-tissue sarcomas of the extremities with regional or distant metastases. Is it worthwhile? *Arch Orthop Trauma Surg.* 1998;118(1-2):70-4.
15. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, Verhoef C et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2006 Apr 15;106(8):1776-84.
16. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Liénard D, Kroon BB et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. *J Clin Oncol.* 1996 Oct;14(10):2653-65.
17. van Ginkel RJ, Thijssens KM, Pras E, van der Graaf WT et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma; three time periods at risk for amputation. *Ann Surg Oncol.* 2007 Apr;14(4):1499-506.
18. Lans TE, de Wilt JH, van Geel AN, Eggermont AM. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for nonresectable sSewart-Treves lymphangiosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2002 Dec;9(10):1004-9.
19. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, Aref A et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int j Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Apr 1;52(5):1231-7.

20. Styring E, Seinen JM, Dominguez-Valentin M, Domanski HA et al. Key roles for MYC, KIT and RET signaling in secondary angiosarcomas. *Br J Cancer* 2014 Jul 15;111(2):407-12.
21. Seinen JM, Styring E, Verstappen V, Vult von Steyern F et al. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection. *Ann Surg Oncol*. 2012 Aug;19(8):2700-6.
22. Keus RB, Nout RA, Blay JY, de Jong JM et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2672-6.

Curriculum Vitae



Jojanneke Seinen was born on 4th of March, 1985. After graduating from secondary school she started studying Medicine at the University of Groningen in 2003. Before entering the internships in the fourth year she went for four months to Ruiru in Kenya, to work as a volunteer in an orphanage and school. This experience started the interest in education, and later on in her career she participated in several educational boards and committees.

From the beginning of the study she had the wish of becoming a surgeon. So in the last year of the study, in 2009, she decided to do her final internships at the surgical oncology department at the University Medical Centre Groningen and at the general surgical department at the Martini Hospital in Groningen. Here grew the interest in soft tissue sarcomas. It was a logical choice to continue with this subject for the final thesis of the study.

In anticipation of starting the thesis she searched in Pubmed for literature, and found many interesting articles from the research group in Lund, Sweden. Therefore, she wrote an email to professor Mef Nilbert in Lund and asked if it was possible to participate in scientific studies in their laboratory. She asked professor Harald Hoekstra to be her mentor in the Netherlands. And there, the idea for a PhD project became real. She worked in the laboratory in Lund from 2009 till 2010 guided by dr. Ana Carneiro, which she combined with clinical practice in Skånes Universitetssjukhus guided by professor Anders Rydholm, dr. Fredrik Vult von Steyern and dr. Emelie Styring. Continuing the collaboration with Lund, she extended her research at the University Medical Centre in Groningen in 2010. Together with professor Albert Suurmeijer, both clinical and laboratory analysis were executed.

In 2012 she continued with her ambition of becoming a surgeon and worked as a resident at the surgical department at the Martini Hospital in Groningen for one year. In 2013 she was accepted as a surgical trainee and started working as a surgical resident at the hospital Medisch Spectrum Twente, Enschede. In 2016 she continued her residency at the University Medical Centre Groningen. In the last two years of the trainee she will specialize in gastrointestinal and oncology surgery, with a special interest in endocrinology.

PhD Portfolio

PhD candidate Jojanneke Seinen
PhD supervisors Prof. dr. H.J. Hoekstra,
Prof. dr. M. Nilbert,
Prof. dr. A.J.H. Suurmeijer

Participation (inter)national congresses

2018 European Society of Endocrine Surgeons,
Amsterdam, the Netherlands
2013-2018 Surgeons annual congress, Veldhoven, the Netherlands
2012 Society for Surgical Oncology (SSO),
Orlando, Florida, United States
2011 Connective Tissue Oncology Society (CTOS),
Chicago, United States
2011 Scandinavian Sarcoma Group (SSG), Malmo, Sweden
2011 SSO, San Antonio Texas, United States
2010 European Musculo-Skeletal Oncology Society (EMSOS),
Birmingham, England
2010 CTOS, Paris, France
2009 CTOS, Miami, United States

Oral presentations

2015 Seinen JM, Mastboom WJB. Hurthle Cell carcinoma of the thyroid.
Najaarsvergadering Heelkunde
2011 Seinen JM, Jönsson M, Bendahl PO, Baldetorp B, Rambech E,
Åkerman M, Rydholm A, Nilbert M, Carneiro A. Prognostic value of
proliferation markers in soft tissue sarcomas: a new look at an old
measure. *SSG, Malmo, Sweden.*
2011 Seinen JM, Styring E, Vult von Steyern F, Rydholm A, Suurmeijer
AJH, Hoekstra HJ. Postradiation angiosarcoma after breast cancer;
high recurrence rate and poor survival despite free surgical margins.
SSG, Malmo, Sweden.

- 2011 Seinen JM, Pras E, Hoekstra HJ. Study protocol isolated limb Perfusion followed by preoperative Radiotherapy, Surgery in the limb salvage treatment of locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities. *Department of Radiology, University Medical Centre Groningen.*
- 2010 Seinen JM, Almquist M, Styring E, Rydholm A, Nilbert M. Delays in the management of retroperitoneal sarcomas. *EMSOS, Birmingham, England.*
- 2010 Seinen JM, Almquist M, Styring E, Rydholm A, Nilbert M. Delays in the management of retroperitoneal sarcomas. *Department of Surgery, Lund, Sweden.*

Poster presentations

- 2012 Seinen JM, Jutte PC, van Ginkel RJ, Pras E, Hoekstra HJ. Treatment associated fractures after multimodality treatment with isolated limb perfusion of soft tissue sarcomas; what to do? *SSO, Orlando, Florida, United States.*
- 2011 Seinen JM, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Treatment options and outcome for patients developing local recurrence after isolated perfusion and delayed surgical resection. *CTOS, Chicago, Illinois, United States.*
- 2011 Seinen JM, Styring E, Verstappen V, Vult von Steyern F, Nilbert M, Suurmeijer AJH, Hoekstra HJ. Postradiation angiosarcoma after breast cancer; high recurrence rate and poor survival despite optimal surgical intervention. *SSO, San Antonio, Texas, United States.*
- 2010 Seinen JM, Carneiro A, Jonsson M, Bendahl PO, Baldetorp B, Rambech E, Rydholm A, Nilbert M. Prognostic importance of proliferation markers in soft tissue sarcomas. *CTOS, Paris, France.*

Awards

- 2011 Nomination Professor Chris Gips award for best thesis
- 2010 Best thesis in Medicine at the University Groningen

Clinical experience

- 2017 – 2018 Surgical resident, surgical oncology, University Medical Centre Groningen. Supervisor: dr. Robert van Ginkel
- 2016 – 2017 Surgical resident, general surgery, University Medical Centre Groningen. Supervisor: dr. Robert van Ginkel
- 2013 – 2016 Surgical resident, general surgery, Medical Spectrum Twente, Enschede Supervisor: prof. dr. Joost Klaase
- 2012 – 2013 Resident general surgery, Martini Hospital Groningen. Supervisor: dr. Peter Baas
- 2009 – 2010 Department of Orthopedic Surgery, Emergency room, Lund University Hospital, Sweden. Supervisors: prof. dr. Anders Rydholm, dr. Fredrik Vult von Steyern Associate professor, dr. Emelie Styring
- 2008 – 2009 Internship general surgery (14 weeks), Martini Hospital Groningen. Supervisor: dr. Gerard Glade
Internship surgical oncology (6 weeks), University Medical Centre Groningen. Supervisor: prof. dr. Harald Hoekstra

Other

- 2017 – 2018 Member central board of education, University Medical Centre Groningen, the Netherlands
Committee of activities for surgical residents, University Medical Centre Groningen, the Netherlands
- 2015 – 2016 Member Education Committee, Surgery region north, the Netherlands
- 2013 – 2016 Member Board of Residents Medical Spectrum Twente, Enschede, the Netherlands
- 2011 – 2012 Member of Professor Chris Gips Foundation
Creating and coordinating the website of the sarcoma team, University Medical Centre Groningen, the Netherlands
- 2010 Volunteer Organizing Committee Karnaval Lund, Sweden
- 2009 – 2010 Member Theater Committee in Lund, Sweden
- 2008 Member Board of Education Ziekenhuisgroep Twente, Almelo, the Netherlands
- 2006 Volunteer orphanage, Ruiru, Kenia
- 2005 Volunteer institute for physical and mentally disabled people, Beldum, the Netherlands.

List of publications

1. Seinen JM, Almquist M, Styring E, Rydholm A, Nilbert M. Delays in the Management of Retroperitoneal Sarcomas. *Sarcoma* 2010;2010:702573
2. Seinen JM, Jönsson M, Bendahl PO, Baldetorp B, Rambech E, Åkerman M, Rydholm A, Nilbert M, Carneiro A. Prognostic value of proliferation in pleomorphic soft tissue sarcomas: a new look at an old measure. *Human Pathology* 2012 Dec;43(12):2247-54
3. Seinen JM, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion of soft tissue sarcomas: A comprehensive review of literature. *Cancer Treat Rev.* 2013 Oct;39(6):569-77
4. Seinen JM, Styring E, Verstappen V, Vult von Steyern F, Rydholm A, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Radiation-Associated Angiosarcoma After Breast Cancer: High Recurrence Rate and Poor Survival Despite Surgical Treatment with R0 Resection. *Ann Surg Oncol.* 2012 Aug;19(8):2700-6
5. Seinen JM, Ikkersheim D, Heineman E, Hoekstra HJ. Sarcoomzorg UMCG overstijgt de afdeling. *Medisch Contact* 2012 Nov.
6. Styring E, Seinen J, Dominguez-Valentin M, Domanski HA, Jönsson M, von Steyern FV, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ, Nilbert M. Key roles for MYC, KIT and RET signaling in secondary angiosarcomas. *Br J Cancer.* 2014 Jul 15;111(2):407-12
7. Styring E, Billing V, Hartman L, Nilbert M, Seinen JM, Veurink N, Vult von Steyern F, Rydholm A. Simple guidelines for efficient referral of soft-tissue sarcomas: a population-based evaluation of adherence to guidelines and referral patterns. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Jul 18;94(14):1291-6.
8. Stevenson MG, Seinen JM, Pras E, Brouwers AH, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Hyperthermic Isolated Limb Perfusion, Preoperative Radiotherapy, and Surgery (PRS) a New Limb Saving Treatment Strategy for Locally Advanced Sarcomas. *J Surg Oncol* feb 2018
9. Seinen JM, Niebling NG, Bastiaannet E, Pras B, Hoekstra HJ. Four different treatment strategies in aggressive fibromatosis: A systematic review. *Accepted Clinical and Translational Radiation Oncology*
10. Seinen JM, Jutte PC, Been LB, Pras E, Hoekstra HJ. Fractures after multimodality treatment of soft tissue sarcomas with isolated limb perfusion and radiation; likely to occur and hard to heal. *Eur J Surg Oncol.* 2018. Apr 24. (Epub ahead of print)

Dankwoord

Het proefschrift is af. Maar dit was niet gelukt zonder de steun van en samenwerking met anderen. Ik zou graag iedereen bedanken die op de een of andere manier heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. De volgende mensen zou ik graag in het bijzonder willen bedanken.

Professor H.J. Hoekstra, beste Harald. Jaren geleden stapte ik jouw kamer binnen op de vierde verdieping van het UMCG. Mijn vraag was of jij mijn begeleider wilde zijn tijdens mijn wetenschapstage in Zweden. Jij dacht meteen groter, we konden het uitbouwen tot een promotie. En nu is het zover. Ik kon mij geen betere begeleider wensen. In het begin ging het in een vaart, je feedback komt altijd snel. Je kan goed de hoofdlijnen in de gaten houden en de boodschap die we moeten overbrengen. Toen ik in opleiding ging en de vaart er uit ging heb je het vertrouwen gehouden en mij gestimuleerd om door te werken. Heel erg bedankt hiervoor.

Tack so mucket, professor M. Nilbert, dear Mef. When I decided to do my thesis about soft tissue sarcomas abroad, I started searching in Pubmed. Your name showed up many times and I searched for you in the internet and send an email to see wheter or not is was possible to do research in Lund, Sweden. It turned out to be one of the best decisions in my life. You have taught me a lot about scientific research in general and genetic studies in particular. Your detailed eye and positive spirit has had a positive influence on me and our work.

Professor A.J.H. Suurmeijer, beste Albert. De uitstapjes naar het pathologie lab waren een welkome afwisseling met de dagen achter de computer. Ook de mogelijkheid om mee te doen in de praktijk met onderzoek in het lab buiten het ziekenhuis was een leerzame ervaring. Helaas leidt niet al het lab onderzoek tot een nieuwe ontdekking, maar ook dat hoort bij het onderzoeker zijn. Onder de indruk ben ik van je kennis van sarcomen, je bent de levende variant van Fletcher's pathologie boek.

Hooggeleerde leden van de leescommissie, prof.dr. J.V.M. Bovée, prof.dr. C. Verhoef en prof. dr. J.Th.M. Plukker, hartelijk dank voor jullie tijd en kritische beoordeling van mijn proefschrift.

Professor A. Rydholm, dear Anders. You are as impressive in person as you are in the knowledge you have about sarcomas. I remember it was fascinating for me meeting the person behind all those articles and books. You gave me the opportunity to stay part of the clinic on the days that you took me a long on your out patient clinic.

Dr. F. Vult von Steyern, dear Fredrik. Thank you for helping me in the clinic and in research. I appreciated a lot the opportunity to see how surgeons work abroad. Eventhough healthcare in the Netherlands and Sweden are in many ways similar, I could also notice the differences. I think all doctors should go abroad one time and learn from each other.

Dr. A. Carneiro. Dear Ana, it goes without saying that you have played a major role in the start up of my thesis. You were my day to day guide in the world of science and statistics. We have spent hours behind the microscope counting cells. You also welcomed me to your house and beautiful family. And I am very thankful that I had the opportunity to work with you.

Dr. E. Styring, dear Emelie. We were the two curious youngsters in the sarcoma world. We were over the moon when Mef let us go to our first congress in Miami. Scientific research would not have been that fun without you. Your enthusiasm was contagious. And we have become mature researchers together. Our collaboration did not end when I left Lund. And I am proud of our work together.

Mats and Eva. You made me feel at home in the lab in Lund. It was a pleasure to work in the lab, because the two of you were always willing to explain and help. I have really good memories of our collaboration.

Dr R.J. van Ginkel, dr L. Been, dr E. Pras, dr P.C. Jutte, dr A.H. Brouwers en dr E. Bastiaannet. Beste Robert, destijds mijn begeleider in het onderzoek, nu mijn opleider binnen de chirurgie. Door je rust heb ik de mogelijkheid om veel van je te leren, ik waardeer enorm de stappen die ik daardoor kan maken als chirurg. Beste Lukas, bedankt voor de samenwerking in het onderzoek en in de kliniek, ik zie je als een voorbeeld van een goede dokter. Beste Betty, bedankt voor je kritische blik en je oog voor detail. Doordat jij de tijd nam voor je feedback, werd de kwaliteit van de artikelen beter.

Beste Paul, hoe leuk dat we als orthopedie en chirurgie konden samenwerken voor patiënten die ons aan het hart gaan. Dankzij jouw blik vanuit een ander perspectief kregen de artikelen een extra dimensie. Beste Adrienne, het opzetten van de PRS studie was veel werk, en vereiste een nauwe samenwerking met de nucleaire geneeskunde. Ik had geluk dat ik met jou kon samenwerken; dankzij jou was de organisatorische uitdaging met de PET scans uiteindelijk mogelijk. Beste Esther, dank voor je hulp bij de statistische uitdagingen van het systematische review.

Dr. D. Ikkersheim. Beste David. Hoe verfrissend en leerzaam om met iemand samen te werken die een andere kijk heeft op de zaken. Het was ontzettend nuttig om eens buiten de medisch inhoudelijke kaders te denken, te leren over de financiële achtergrond en hoe wij als dokters ons eigen werk beter, meer efficiënt, maar ook leuker kunnen maken.

Beste Maarten Niebling en Marc Stevenson. Maarten, samen hebben we ons gewaagd aan het schrijven van een systematic review. Bedankt voor de samenwerking. Marc, het was een opluchting dat jij de PRS studie kon overnemen toen ik naar Enschede ging voor de opleiding. Bedankt dat je het hebt weten af te ronden tot een mooi resultaat.

En dank aan alle onderzoekers op DE kamer van de vierde verdieping, ons 'hok'. Overwinningen en teleurstellingen, het was fijn om het te kunnen delen met lotgenoten.

Dank ook aan alle collega's in de ziekenhuizen waar ik heb gewerkt. Geen wetenschappelijk onderzoek over patiënten zonder de medische zorg voor patiënten. Dankzij jullie kon alle data verzameld worden. En dankzij jullie heb ik een goede tijd gehad in de kliniek en kon ik naast onderzoeker zijn ook groeien als dokter en chirurg.

Maar dit proefschrift had ook niet tot stand kunnen komen zonder steun in mijn persoonlijke omgeving.

Vriendinnen, bedankt voor jullie niet aflatende interesse in de voortgang van mijn proefschrift. Maar nog meer ook voor de gezelligheid, de bijzondere life events en avonturen die we samen hebben meegemaakt. En die nog waardevoller wa-

ren omdat we ze hebben kunnen delen. Laten we er nog veel mooie ervaringen bijmaken.

Paranimfen, lieve vriendinnen, extra bedankt voor jullie ondersteuning in de laatste stap van dit proefschrift.

Familie, bedankt voor de interesse in mijn proefschrift en werk, en de altijd gezellige familie bijeenkomsten.

Familia, mi agradecimiento por mostrar siempre una agradable bienvenida.

Opa en oma bedankt voor jullie eeuwige interesse en vertrouwen in mijn werk. Jullie liefde is voor altijd bij me.

Elise, grote zus. Vanaf dat we klein zijn heb je me onder je hoede genomen en een arm om me heen geslagen. Wat zou ik moeten zonder mijn ondernemende, creatieve en lieve zus. Bedankt voor al je lieve 'zomaar' kaartjes met aanmoedigende teksten. Allemaal opgeslagen in de la en in mijn hart.

Pap en mam, ik besef mij al te goed hoe waardevol het is om altijd een thuis te hebben. Mijn prestaties zijn net zo goed jullie prestaties. Zonder jullie onvoorwaardelijke steun, vertrouwen en liefde had ik niet kunnen studeren, naar Zweden kunnen gaan, een opleiding tot chirurg kunnen volgen of een proefschrift kunnen schrijven. Het is een eer en een unieke mogelijkheid om te kunnen benadrukken dat jullie fantastische ouders zijn.

Enrique y Valerie Sofia, gracias a vosotros, la alegría en la vida. Sin amor no hay vida.