

Wekedelentumoren

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 01-11-2011

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: NWWDT

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie	3
Absolute getallen.....	3
Incidentie.....	5
Relatieve overleving.....	6
Diagnostiek	9
Anamnese en lichamelijk onderzoek.....	9
Beeldvormende diagnostiek.....	10
Conventionele röntgenfoto.....	10
Echografie.....	10
Magnetic Resonance Imaging (MRI).....	11
CT.....	12
Overige beeldvorming.....	12
Aspiratiecytologie, dikkenaald- en excisiebiopsie.....	13
Dissiminatieonderzoek.....	13
Pathologie	14
Macroscopie en microscopie.....	14
Diagnostiek.....	15
Indicaties cyto-, histologische en vriescoupe diagnostiek.....	15
Het histologisch biopt.....	16
Het inzenden van materiaal.....	16
De vriescoupe.....	16
De aanvraag.....	17
Classificatie.....	17
Gradering.....	18
Pathologie bij GIST.....	19
Behandelplan en Behandeling	21
Beperkte ziekte	23
Chirurgie.....	23
Radiotherapie.....	24
Radiotherapie na resectie.....	26
Specifieke indicatie obv de resectiemarge.....	26
Histologie en indicatie voor radiotherapie.....	27
Brachytherapie.....	27
Radiotherapie bij een recidief.....	28
Doelgebied voor postoperatieve radiotherapie.....	28
Uitgebreide ziekte	30
Neoadjuvante chemotherapie.....	30
Adjuvante chemotherapie.....	31
Gemetastaseerd wekedelensarcoom.....	31
Reactie op chemotherapie.....	32
Chemotherapie bij het rhabdomyosarcoom en Ewing/pNET.....	33
Herstadiëring.....	33
Follow-up en revalidatie	35
Radiologische evaluatie tijdens therapie.....	35
Follow-up: detectie van (latere) metastasen.....	36
Follow-up: detectie van recidief en late complicaties.....	36
Samenvatting follow-up.....	36
Revalidatie en fysiotherapie.....	37

Inhoudsopgave

<u>Gastrointestinale Stroma Tumoren (GIST)</u>	39
<u>Incidentie</u>	39
<u>Diagnostiek</u>	40
<u>Stadiëring</u>	40
<u>Behandeling</u>	41
<u>Gelocaliseerde ziekte</u>	41
<u>Uitgebreide ziekte</u>	42
<u>Response evaluatie</u>	44
<u>Follow-up</u>	45
<u>Communicatie en organisatie van zorg</u>	46
<u>Implementatie</u>	48
<u>Bijlagen</u>	50
<u>Referenties</u>	51
<u>Bijlagen</u>	70
<u>Notities</u>	96
<u>Disclaimer</u>	98

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

In 1993 werd de eerste consensusbijeenkomst 'Diagnostiek en behandeling van wekedelensarcomen' gehouden. Deze bijeenkomst resulteerde in de eerste Nederlandse consensusrichtlijn over dit onderwerp en sindsdien wordt landelijk ernaar gestreefd volgens dit protocol te werken. Met deze consensus is verbetering ontstaan in met name het diagnostisch traject en vooroverleg met de regionale kankercentra [Jansen-Landheer, 2009]. Hoewel er ook jaarlijks geüpdate internationale richtlijnen zijn [ESMO, 2010] die ook in grote lijnen worden gevolgd, vraagt de Nederlandse situatie toch nog steeds om een richtlijn die aansluit bij de organisatie van zorg in ons land. Bovendien zijn de ESMO richtlijnen een product van een consensus bijeenkomst, terwijl de Nederlandse richtlijnen het niveau van bewijsvoering aangeven en dus meer een evidence based karakter hebben.

De tijd heeft nieuwe mogelijkheden in de diagnostiek en behandeling van wekedelentumoren gebracht. De steeds nadrukkelijker multimodale aspecten aan diagnostiek en behandeling accentueren de noodzaak de patiënt met een wekedelentumor alleen in multidisciplinair verband te zien en te behandelen. Deze ontwikkelingen vroegen om een herziening van de richtlijn uit 2003.

Sinds de vorige versie is de systematiek van de productie van een nieuwe versie van een richtlijn gewijzigd: na een inventarisatie van mogelijke knelpunten binnen de Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren (NWWDT) is het veld geconsulteerd over het belang van de geïdentificeerde knelpunten en gevraagd issues aan te geven die door het veld als knelpunten worden ervaren. Beantwoording van de vragen die uit de selectie van de 4 belangrijkste knelpunten voortkomen moet de oplossing van de betrokken knelpunten evidence based brengen (zie [bijlage 15](#)). De rest van de tekst uit de vorige richtlijn is zorgvuldig geredigeerd en aangepast aan voortschrijdend inzicht en bewijs en incorporeert de oplossingen van de belangrijkste knelpunten. Een overzicht van de werkwijze is te vinden in [bijlage 14](#) en [bijlage 16](#).

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse (tweedelijns) praktijkvoering. De richtlijn berust zoveel mogelijk op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met een zo hoog mogelijke graad van evidentie en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van diagnostiek en behandeling van alle patiënten met (verdenking op) een wekedelentumor. De richtlijn wil ook aanknopingspunten bieden voor het opstellen van transmurale afspraken en van regionale afspraken over de identificatie van de voor diagnostiek en behandeling essentiële multidisciplinaire teams.

Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is bedoeld voor alle professionals die te maken kunnen krijgen met een patiënt met tekenen van een wekedelentumor, zoals chirurgen, orthopedisch chirurgen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten en internisten. De richtlijn wordt verspreid via de wetenschappelijke verenigingen van deze doelgroepen. Verder wordt de richtlijn toegezonden aan alle algemene ziekenhuizen in Nederland. De inhoud van de richtlijn is daarnaast ook bedoeld als leidraad voor hoofden van poliklinieken, voor huisartsen, (oncologie)verpleegkundigen en paramedici, die betrokken zijn bij de zorg voor bovengenoemde patiënten. Tevens wordt deze richtlijn gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal in samenwerking met het KWF.

Definities en classificatie

Onder wekedelensarcomen worden door de werkgroep gerekend de niet-epitheliale maligne tumoren, met uitzondering van de tumoren van bloedvormende organen, lymfeklieren, het bot, kraakbeen en het centrale zenuwstelsel. Tumoren van het perifere zenuwstelsel worden door de werkgroep in het kader van deze richtlijn wél als wekedelensarcomen beschouwd. Niet-epitheliale tumoren van de tractus digestivus (de gastro-intestinale stromatumor of GIST) zijn in een separaat hoofdstuk in deze richtlijn opgenomen. In de bijlagen zijn de niet epitheliale tumoren van de mamma (phylloïdestumoren, zie [bijlage 8](#)) en de desmoid-type fibromatoses ([bijlage 10](#)) beschreven. Verder is in deze richtlijn een bijlage opgenomen betreffende retroperitoneale sarcomen ([bijlage 9](#)). Niet-epitheliale tumoren van andere organen vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Het maligne mesothelioom wordt vanwege de typische lokalisatie en het daarmee samenhangend klinisch gedrag niet in deze richtlijn opgenomen. Ook het Kaposi-sarcoom wordt in deze richtlijn niet besproken. Kindertumoren (<16 jaar) zijn, vanwege de specifieke problematiek, buiten beschouwing gelaten. Diagnostiek en behandeling van het uterusarchoom wordt besproken in de

richtlijn op <http://www.oncoline.nl/sarcoom-en-carcinosarcoom-van-de-uterus>.

In deze richtlijn wordt onder R0 resectie verstaan: 'ruime radicale resectie'; onder R1 resectie een chirurgisch marginale (< 2cm) / microscopisch niet radicale resectie; en onder R2 resectie een macroscopisch niet radicale resectie.

De werkgroep is bij de indeling van wekedelensarcomen uitgegaan van de meest recente classificatie volgens de World Health Organisation [WHO, 2002] (zie [bijlage 2](#)). In bijlagen zijn opgenomen:

- Stroomdiagram wekedelentumoren met verdenking op maligniteit - [bijlage 1](#)
- WHO Classification of soft tissue tumors (2002) - [bijlage 2](#)
- TNM-stadiëring (2010) - [bijlage 3](#)
- MR protocol wekedelentumoren - [bijlage 4](#)
- Bestralingstechnieken en dosering bij extremiteiten - [bijlage 5](#)
- Eisen aan beschikbaarheid van gegevens tijdens multidisciplinair overleg - [bijlage 6](#)
- Lipotumoren - [bijlage 7](#)
- Phylloides tumoren - [bijlage 8](#)
- Retroperitoneale sarcomen - [bijlage 9](#)
- Desmoid-type fibromatoses - [bijlage 10](#)
- Regionale geïsoleerde perfusie - [bijlage 11](#)
- Metastasectomie - [bijlage 12](#)
- Samenvatting documentatiestudie (2003) - [bijlage 13](#)
- Werkgroep - [bijlage 14](#)
- Probleemomschrijving en uitgangsvragen - [bijlage 15](#)
- Wetenschappelijke onderbouwing en verantwoording - [bijlage 16](#)

Herziening

Voor revisie wordt in principe een termijn van vijf jaar gehanteerd. Het is echter mogelijk dat ontwikkelingen in wetenschap eerdere revisies of partiële revisies noodzakelijk maken. Dit wordt binnen de NWWDT besloten.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op evidence gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de min of meer 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'.

Belangenverstrengeling

Alle werkgroepleden (voor samenstelling, zie [bijlage 14](#)) hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun wetenschappelijke beroepsvereniging. Geen van de werkgroepleden heeft enig (financieel) belang bij de in de richtlijn geformuleerde aanbevelingen. De werkgroepleden hebben zowel aan het begin als aan het einde van het ontwikkeltraject een belangenverklaring ingevuld, waarin zij hun banden met de farmaceutische industrie aangeven. Deze verklaringen zijn in [bijlage 16](#) opgenomen.

Epidemiologie

Literatuurbespreking:

De gebruikte data zijn afkomstig van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Voor de analyses zijn gegevens van patiënten van alle leeftijden gebruikt, gediagnosticeerd met een wekedelentumor in de periode 2000-2008. Osteosarcomen, chondrosarcomen en Ewing sarcomen zijn uitgesloten van alle analyses. Ondanks dat kwamen er toch sarcomen voor in botten, gewrichten en kraakbeen (n=174), overwegend behorend tot de groepen van de overige of niet nader omschreven sarcomen (n=120, 69%).

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Absolute getallen](#)
- [Incidentie](#)
- [Relatieve overleving](#)

Absolute getallen

Literatuurbespreking:

In tabel 1 tot en met 5 zijn de patiënten ingedeeld naar geslacht, leeftijd, histologie en lokalisatie en combinaties daarvan. De verdeling van de verschillende type sarcomen is vrij overeenkomstig tussen mannen en vrouwen. Kaposi sarcomen komen duidelijk meer voor bij mannen dan bij vrouwen, terwijl vrouwen vaker met een leiomyosarcoom gediagnosticeerd lijken te worden. Opvallend is het naar verhouding hoge percentage kinderen enerzijds met name met een rhabdomyosarcoom en anderzijds het hoge percentage oudere patiënten met maligne fibreuze histiocytomen en gastrointestinaal stroomaal sarcomen.

Tabel 1. Leeftijdverdeling van patiënten met wekedelentumoren in Nederland, 2000-2008

Leeftijd	Man		Vrouw		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
0-19 jaar	211	5%	166	4%	377	4%
20-44 jaar	908	21%	802	19%	1.710	20%
45-69 jaar	2.015	46%	1.843	45%	3.858	45%
70+ jaar	1.266	32%	1.324	32%	2.590	30%
Totaal	4.400	100%	4.135	100%	8.535	100%

Bron: Nederlans Kankerregistratie

Tabel 2. Verdeling van type wekedelentumoren bij mannen en vrouwen in Nederland, 2000-2008

Histologische indeling	Man		Vrouw		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
Angiosarcoom	168	4%	245	6%	413	5%
Dermatofibrosarcoom	315	7%	331	8%	646	8%
Endometrium stroomaal sarcoom			235	6%	235	3%
Fibrosarcoom	89	2%	89	2%	178	2%
Gastrointestinaal stroomaal sarcoom (GIST)	592	13%	493	12%	1.085	13%
Kaposi sarcoom	361	8%	58	1%	419	5%
Leiomyosarcoom	669	15%	936	23%	1.605	19%
Liposarcoom	579	13%	409	10%	988	12%
Maligne fibreuze histiocytoom (MFH)	232	5%	153	4%	385	5%
Maligne perifere zenuwschede tumor	165	4%	142	3%	307	4%
Myxofibrosarcoom	163	4%	134	3%	297	3%
Rhabdomyosarcoom	168	4%	125	3%	293	3%
Synoviaal sarcoom	604	14%	543	13%	1.147	13%

Sarcoom, nno	158	4%	144	3%	302	4%
Sarcoom, overig	137	3%	98	2%	235	3%
Totaal	4.400	100%	4.135	100%	8.535	100%

Bron: Nederlandse Kankerregistratie, nno= niet nader omschreven

Tabel 3. Verdeling van type wekedelentumoren naar leeftijd van patiënten in Nederland, 2000-2008

Histologische indeling	0-19 jaar		20-44 jaar		45-69 jaar		70+ jaar		Totaal	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Angiosarcoom	13	3%	63	15%	174	42%	163	39%	413	100%
Dermatofibrosarcoom	37	6%	332	51%	225	35%	52	8%	646	100%
Endometrium stromaal sarcoom	0	0%	43	18%	142	60%	50	21%	235	100%
Fibrosarcoom	9	5%	22	12%	84	47%	63	35%	178	100%
Gastrointestinale stroma tumor	2	0%	91	8%	540	50%	452	42%	1.085	100%
Kaposi sarcoom	4	1%	216	52%	152	36%	47	11%	419	100%
Leiomyosarcoom	11	1%	188	12%	861	54%	545	34%	1.605	100%
Liposarcoom	9	1%	195	20%	538	54%	246	25%	988	100%
Maligne fibreus histiocytoom	8	2%	39	10%	147	38%	191	50%	385	100%
Maligne perifere zenuwschede tumor	40	13%	96	31%	123	40%	48	16%	307	100%
Myxofibrosarcoom	5	2%	45	15%	146	49%	101	34%	297	100%
Rhabdomyosarcoom	172	59%	40	14%	50	17%	31	11%	293	100%
Synoviaal sarcoom	27	11%	109	46%	82	35%	17	7%	235	100%
Sarcoom, nno	23	2%	138	12%	476	41%	510	44%	1.147	100%
Sarcoom, overig	17	6%	93	31%	118	39%	74	25%	302	100%
Totaal	377	4%	1.710	20%	3.858	45%	2.590	30%	8.535	100%

Bron: Nederlandse Kankerregistratie, nno= niet nader omschreven

Tabel 4. Verdeling van de lokalisaties van de wekedelentumoren in Nederland, 2000-2008

	Man		Vrouw		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
Onderste extremiteiten & heup	892	20%	752	18%	1.644	19%
Thorax, abdomen & pelvis	754	17%	612	15%	1.366	16%
Tractus digestivus	701	16%	588	14%	1.289	15%
Huid	460	10%	396	10%	856	10%
Vrouwelijke geslachtsorganen			724	18%	724	8%
Bovenste extremiteiten & schouder	382	9%	220	5%	602	7%
Hoofd & hals	307	7%	183	4%	490	6%
Peritoneum & retroperitoneum	191	4%	194	5%	385	5%
Overig & onbekend	238	5%	91	2%	329	4%
Onbekende primaire tumor	101	2%	90	2%	191	2%
Botten, gewrichten & kraakbeen	97	2%	77	2%	174	2%
Borst	2	0%	108	3%	110	1%
Mannelijke geslachtsorganen	102	2%			102	1%
Hart, mediastinum & pleura	70	2%	31	1%	101	1%
Tractus respiratorius	61	1%	32	1%	93	1%
Urinewegstelsel	42	1%	37	1%	79	1%
Totaal	4.400	100%	4.135	100%	8.535	100%

Bron: Nederlandse Kankerregistratie

Tabel 5. Verdeling van de lokalisaties van wekedelentumoren naar leeftijdsgroepen in Nederland, 2000-2008

	0-19 jaar		20-44 jaar		45-69 jaar		70+ jaar		Totaal	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%

Onderste extremiteiten & heup	49	3%	370	23%	742	45%	483	29%	1.644	100%
Thorax, abdomen & pelvis	66	5%	266	19%	595	44%	439	32%	1.366	100%
Tractus digestivus	12	1%	111	9%	642	50%	524	41%	1.289	100%
Huid	42	5%	341	40%	290	34%	183	21%	856	100%
Vrouwelijke geslachtsorganen	7	1%	99	14%	460	64%	158	22%	724	100%
Bovenste extremiteiten & schouder	33	5%	131	22%	260	43%	178	30%	602	100%
Hoofd & hals	69	14%	99	20%	155	32%	167	34%	490	100%
Peritoneum & retroperitoneum	3	1%	49	13%	211	55%	122	32%	385	100%
Overig & onbekend	46	14%	130	40%	114	35%	39	12%	329	100%
Onbekende primaire tumor	1	1%	18	9%	81	42%	91	48%	191	100%
Botten, gewrichten & kraakbeen	11	6%	42	24%	80	46%	41	24%	174	100%
Borst	0	0%	11	10%	48	44%	51	46%	110	100%
Mannelijke geslachtsorganen	24	24%	9	9%	43	42%	26	25%	102	100%
Hart, mediastinum & pleura	5	5%	21	21%	49	49%	26	26%	101	100%
Tractus respiratorius	2	2%	6	6%	53	57%	32	34%	93	100%
Urinewegstelsel	7	9%	7	9%	35	44%	30	38%	79	100%
Totaal	377	4%	1.710	20%	3.858	45%	2.590	30%	8.535	100%

Bron: Nederlandse Kankerregistratie

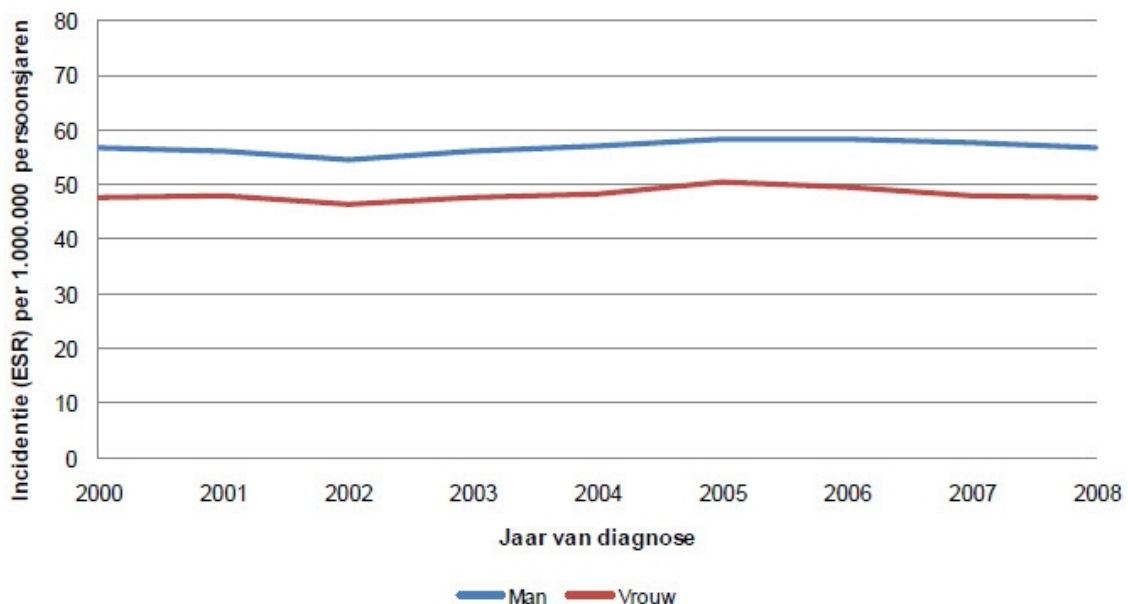
Incidentie

Literatuurbespreking:

In figuur 1 is de incidentie van alle sarcomen samen over de tijd apart voor mannen en vrouwen per 1.000.000 persoonsjaren weergegeven als 3-jaars voortschrijdend gemiddelde. De incidentie is tevens leeftijd gestandaardiseerde naar de Europese standaard bevolking (ESR). Opvallend is de relatief vlakke lijn, die geen grote of veranderende invloed suggereert van omgevingsfactoren.

Figuur 1, Trends in de incidentie van wekedelentumoren in Nederland, 2000-2008, bron: Nederlandse Kankerregistratie

3-jaars voortschrijdend gemiddelde incidentie alle sarcomen



In tabel 6 is per histologisch type en geslacht de leeftijdsgestandaardiseerde (ESR) incidentie per

1.000.000 persoonsjaren per 3-jaars periode weergegeven. Voor de meeste histologische types is ook nauwelijks enige verandering te zien. Voor de stromaal sarcomen in het maag-darmkanaal waarvoor waarschijnlijk de detectie/herkenning verbeterde met het beschikbaar komen van een succesvolle behandeling (Imatinib). De incidentie van de maligne fibreuze histiocytomen is duidelijk gedaald, als gevolg van meer precieze pathologische classificatie.

Tabel 6, Incidentie (ESR) van wekedelentumoren in Nederland, per 1.000.000 persoonsjaren per 3-jaars periode

Histologische indeling	Man			Vrouw		
	2000-2002	2003-2005	2006-2008	2000-2002	2003-2005	2006-2008
Angiosarcoom	2.3	2.1	2.0	2.1	3.1	2.7
Dermatofibrosarcoom	4.2	4.5	3.7	4.1	4.0	4.9
Endometrium stromaal sarcoom				2.9	2.7	2.8
Fibrosarcoom	1.2	1.3	1.0	1.3	0.9	0.9
Gastrointestinaal stromaal sarcoom (GIST)	4.8	7.8	9.6	3.9	5.9	5.9
Kaposi sarcoom	4.3	4.6	5.0	0.6	0.8	0.7
Leiomyosarcoom	9.9	6.9	9.0	12.5	10.3	9.7
Liposarcoom	7.7	7.9	6.7	5.1	4.8	4.6
Maligne fibreuze histiocytoom (MFH)	4.7	2.8	1.6	2.6	1.5	0.6
Maligne perifere zenuwschede tumor	1.8	2.7	2.2	1.7	1.9	1.9
Myxofibrosarcoom	1.8	1.6	2.8	0.8	1.4	2.3
Rhabdomyosarcoom	2.4	2.7	2.3	1.8	1.8	2.0
Synoviaal sarcoom	2.0	2.1	1.5	1.5	1.2	1.2
Sarcoom, nno	6.9	8.0	8.2	5.1	6.2	6.2
Sarcoom, overig	2.2	2.1	2.0	1.9	1.9	1.5
Totaal	56.2	57.1	57.6	47.8	48.4	48.0

Bron: Nederlandse Kankerregistratie, nno= niet nader omschreven

Aantal diagnoses per ziekenhuis en chirurg

In 2008 zijn er in Nederland 968 sarcomen gediagnosticeerd. Uitgaande van 100 ziekenhuizen en 1000 chirurgen in Nederland, werden in 2008 in ieder ziekenhuis gemiddeld 9,7 sarcomen gediagnosticeerd en gemiddeld 1,0 per chirurg.

Relatieve overleving

Literatuurbespreking:

In tabel 7, 8, 9 en 10 staat de relatieve overleving weergegeven van alle patiënten naar leeftijd, geslacht en naar histologisch type. Relatieve overleving is internationaal geldende benadering voor ziekte-specifieke overleving en wordt als volgt berekend:

$$\text{Relatieve overleving} = \frac{\text{Absolute overleving in patiëntenpopulatie}}{\text{Verwachting overleving in Nederlandse bevolking}}$$

Tabel 7: Relatieve 5-jaars overleving van patiënten met wekedelentumoren, met diagnose in 2000-2008 in Nederland

Histologische indeling	Aantal patiënten	5-jaars relatieve overleving	Standard Error
Angiosarcoom	406	0,34	0,028

Dermatofibrosarcoom	628	1,00	0,009
Endometrium stromaal sarcoom	233	0,62	0,037
Fibrosarcoom	171	0,67	0,047
Gastrointestinale stroma tumor (GIST)	1.082	0,75	0,019
Kaposi sarcoom	416	0,85	0,021
Leiomyosarcoom	1.598	0,54	0,015
Liposarcoom	985	0,77	0,017
Maligne fibreus histiocytoom (MFH)	379	0,65	0,034
Maligne perifere zenuwschede tumor	278	0,51	0,035
Myxofibrosarcoom	294	0,86	0,035
Rhabdomyosarcoom	149	0,34	0,045
Synoviaal sarcoom	223	0,52	0,038
Sarcoom, nno	1.128	0,33	0,018
Sarcoom, overig	294	0,56	0,034
Totaal	8.264	0,63	0,007

Bron: Nederlandse Kankerregistratie, nno= niet nader omschreven

Tabel 8, 5-jaars relatieve overleving naar leeftijds groepen van patiënten met wekedelentumoren in Nederland, 2000-2008

Histologische indeling	<70 jaar			70+ jaar		
	Aantal patiënten	5-jaars relatieve overleving	Standard Error	Aantal patiënten	5-jaars relatieve overleving	Standard Error
Angiosarcoom	243	0,37	0,035	163	0,28	0,047
Dermatofibrosarcoom	577	1,01	0,004	51	0,84	0,115
Endometrium stromaal sarcoom	184	0,67	0,038	49	0,43	0,095
Fibrosarcoom	108	0,72	0,050	63	0,57	0,097
Gastrointestinale stroma tumor (GIST)	632	0,77	0,021	450	0,72	0,037
Kaposi sarcoom	372	0,85	0,020	44	0,86	0,130
Leiomyosarcoom	1.055	0,58	0,017	543	0,46	0,032
Liposarcoom	740	0,82	0,017	245	0,65	0,050
Maligne fibreus histiocytoom (MFH)	189	0,69	0,037	190	0,59	0,060
Maligne perifere zenuwschede tumor	230	0,52	0,036	48	0,46	0,112
Myxofibrosarcoom	193	0,86	0,034	101	0,86	0,085
Rhabdomyosarcoom	118	0,35	0,047	31	n<10	
Synoviaal sarcoom	206	0,53	0,039	17	n<10	
Sarcoom, nno	621	0,38	0,022	507	0,27	0,031
Sarcoom, overig	221	0,62	0,036	73	0,37	0,080
Totaal	5.689	0,67	0,007	2.575	0,51	0,015

Bron: Nederlandse Kankerregistratie, nno= niet nader omschreven, n<10= niet weergegeven vanwege te lage aantal (< 10 patiënten na 5 jaar follow-up)

Tabel 9, 1-, 3- en 5-jaars relatieve overleving van patiënten met gastrointestinale stroma tumoren in Nederland, 2000-2008

Jaar van diagnose	1-jaars relatieve overleving	Standard error	3-jaars relatieve overleving	Standard error	5-jaars relatieve overleving	Standard error
2000-2002	0,83	0,03	0,76	0,03	0,69	0,04
2003-2005	0,89	0,02	0,81	0,02	0,76	0,03
2006-2008	0,90	0,02	0,83	0,02	Nog niet beschikbaar	

Bron: Nederlandse kankerregistratie

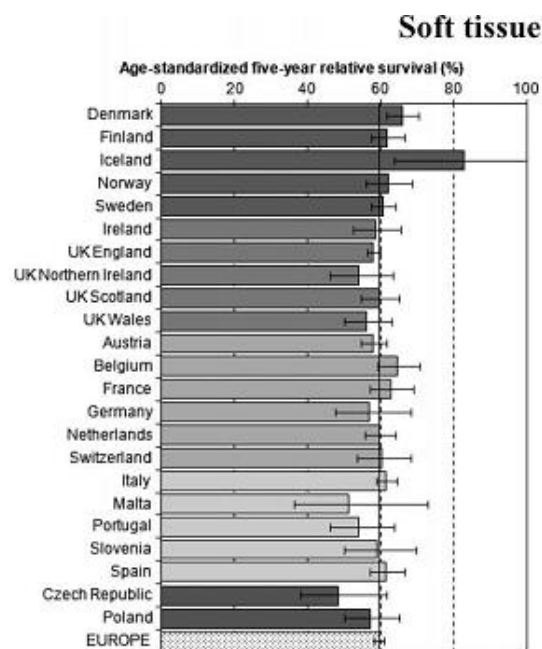
Tabel 10, 1-, 3- en 5-jaars relatieve overleving van patiënten met maligne fibreuze histiocytomen in Nederland, 2000-2008

Jaar van diagnose	1-jaars relatieve overleving	Standard error	3-jaars relatieve overleving	Standard error	5-jaars relatieve overleving	Standard error
2000-2002	0,81	0,03	0,68	0,04	0,63	0,05
2003-2005	0,88	0,04	0,73	0,05	0,68	0,06
2006-2008	0,81	0,05	0,70	0,08	Nog niet beschikbaar	

Bron: Nederlandse Kankerregistratie

De verwachte overleving is gebaseerd op de gemiddelde sterftেকans in de Nederlandse bevolking met dezelfde leeftijdsopbouw en geslacht als de groep van patiënten. Patiënten jonger dan 15 jaar of ouder dan 95 jaar op moment van diagnose zijn niet meegenomen in deze analyses. De schatting van de relatieve overleving wordt onbetrouwbaar wanneer de vitale status in een patiënten groep na 5 jaar bekend is van minder dan 10 patiënten. De overleving is voor deze groepen dan ook niet weergegeven.

Uit een internationaal overzicht van de EUROCARE-4 studie (figuur 2) blijkt dat de overleving van patiënten met weke delen tumoren in Nederland vrijwel gelijk is aan de gemiddelde overleving in Europa. Figuur 2, 5-jaars relatieve overleving in Europa van patiënten met weke delen tumoren (patiënten gediagnosticeerd in 1995-1999).



Bron: Sant et al, 2009, EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *European Journal of Cancer*, 2009, 931-990

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Anamnese en lichamelijk onderzoek](#)
- [Beeldvormende diagnostiek](#)
- [Dissimiatieonderzoek](#)

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert dat, vanaf het moment dat er op basis van één of meer van de bovengenoemde (of andere) “alarmpunten” verdenking is op het bestaan van een wekedelensarcoom, diagnostiek en behandeling plaats te laten vinden volgens de adviezen in deze richtlijn (zie [bijlage 1](#)).

Literatuurbespreking:

In de algemene praktijk komen weke delen zwellingen veel voor en zijn heel vaak reactief of benigne. Het onderscheid tussen benigne en maligne afwijkingen is op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek vaak niet betrouwbaar te maken. Toch zijn er een aantal punten in de anamnese en het lichamelijke onderzoek, die een clinicus moeten alarmeren [Rosenthal, 1999²⁰⁹]. De werkgroep heeft voor anamnese en klinische diagnostiek de belangrijkste alarmpunten aangegeven op basis van de thans geldende expert-opinies in standaardwerken [Cooper, 1991⁴⁹; Moley, 2000¹⁷⁸; Weiss, 2001²⁴⁹; Enzinger⁷⁵]. De hier door de werkgroep aangegeven punten zijn geen ‘vereisten’ maar door de werkgroep geformuleerde “alarmpunten”, waarvan de sensitiviteit noch de specificiteit verder bewezen zijn.

Anamnese

Punten in de anamnese die leiden tot een hogere verdenking op maligniteit:

De patiënt:

- ontkent een ‘relevant’ trauma op de plaats van de tumor.
- heeft groei waargenomen in een relatief lang bestaande laesie.
- heeft een positieve familieanamnese met betrekking tot predisponerende erfelijke factoren, zoals neurofibromatosis (Von Recklinghausen), familiair retinoblastoom en Li-Fraumeni-syndroom.
- locoregionale radiotherapie in de voorgeschiedenis (ook voor benigne afwijkingen).

Lichamelijk onderzoek

Punten in het klinisch onderzoek die leiden tot een hogere verdenking op maligniteit:

Er is:

- klinische verdenking op invasieve en of destructieve groei (in zenuwen, huid, bloedvaten en/of skelet).
- klinisch verdenking op metastasering (satelietlaesies, lever, long) of er zijn palpabele lymfklieren in het drainagegebied van de zwelling.
- een zwelling onder het niveau van de oppervlakkige spierfascie.

De relatie van de afwijking met de omliggende weefsels en structuren moet tijdens het onderzoek zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald en worden vastgelegd.

Algemene punten (“alarmpunten”) in anamnese en klinisch onderzoek die leiden tot een hogere verdenking op maligniteit zijn:

- een wekedelen zwelling groter dan 5 cm.
- een wekedelen zwelling die persisteert en/of toeneemt in grootte.
- een wekedelen zwelling die onder de oppervlakkige spierfascie is gelegen.

Beeldvormende diagnostiek

Literatuurbespreking:

Het primaire doel van beeldvorming is het bevestigen dat er sprake is van een wekedelentumor, de exacte locatie en uitbreiding van de laesie aantonen en criteria verschaffen welke bepalen of een laesie gebiopteerd dient te worden.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Conventionele röntgenfoto](#)
- [Echografie](#)
- [Magnetic Resonance Imaging \(MRI\)](#)
- [CT](#)
- [Overige beeldvorming](#)
- [Aspiratiecytologie, dikkenaald- en excisiebiopsie](#)

Conventionele röntgenfoto

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij verdenking op een wekedelensarcoom ook een conventionele röntgenfoto gemaakt dient te worden.

Literatuurbespreking:

Met een conventionele röntgenfoto kan worden beoordeeld of een wekedelen zwelling wordt veroorzaakt door een onderliggende primaire ossale tumor en kan relatie met en/of betrokkenheid van ossale structuren worden beoordeeld. Corticale destructie en periostale reactie worden geassocieerd met maligniteit. In tegenstelling tot de primair ossale tumoren kan de biologische agressiviteit van een wekedelensarcoom op een röntgenfoto niet worden beoordeeld. Bij het beoordelen van de wekedelen op de röntgenfoto moet gekeken worden naar calcificaties (flebolieten worden gezien in hemangiomen, osteocartilagineuze nodules in synoviale chondromatose en amorfe calcificaties kunnen voorkomen in wekedelensarcomen) terwijl gebieden van vetdensiteit duiden op een lipomateuze tumor.

Conclusies:

Bij verdenking op een wekedelensarcoom kan een röntgenfoto van het aangedane gebied belangrijke informatie opleveren over de primaire origine van de zwelling, in wekedelen of in het bot, en over eventueel aanwezige mineralisatie in de tumor.

[Niveau 3](#)

Echografie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat een echografisch onderzoek van een wekedelentumor geen beslissende bijdrage oplevert in het besluitvormingsproces, tenzij een herkenbare benigne afwijking wordt vastgesteld.

Literatuurbespreking:

Echografie is een simpele eerstelijns methode welke verricht zou moeten worden samen met de conventionele röntgenopname. Met echografie kan:

- een weke delen massa worden gedetecteerd.
- het onderscheid gemaakt worden tussen een cyste of een solide wekedelentumor.
- de grootte van de wekedelentumor worden aangegeven.
- de ligging ten opzichte van de oppervlakkige spierfascie worden beoordeeld.

In bepaalde gevallen kunnen de klinische bevindingen in combinatie met de conventionele röntgenfoto en echografie voldoende zijn om een specifieke diagnose te stellen zoals reactieve afwijkingen (lymfadenitis, abscessen, bakerse cyste, hematoom) en benigne tumoren (vasculaire malformatie, fibromatosis colli) [Paltiel, 2000¹⁹⁴; Fornage, 1999⁹⁴].

De specificiteit van echografie in het karakteriseren van een solide wekedelentumor is beperkt. Indien er bij echografisch onderzoek sprake is van een solide wekedelentumor dan is verdere beeldvorming met MRI geïndiceerd [Jacobsen, 1999].

Conclusies:

Echografie is in ervaren handen een goede manier om een wekedelentumor aan te tonen en een eerste indruk te krijgen over de ligging en aard van de wekedelentumor. Indien er met echografie een zekere benigne diagnose kan worden gesteld is verder vervolgonderzoek meestal niet noodzakelijk.

[Niveau 3](#)

Het echografisch onderzoek heeft bij sterke verdenking op maligniteit voor de verdere besluitvorming een zeer beperkte additioneel diagnostische waarde; er zijn geen gegevens over de sensitiviteit en de specificiteit van het onderzoek voor het onderscheid tussen benigne en maligne afwijkingen.

[Niveau 4](#) D: Mening van de werkgroep

Overwegingen:

Echografisch onderzoek is niet invasief, ruim beschikbaar en relatief goedkoop, maar onderzoekersafhankelijk. Echografisch onderzoek kan daarom 'laagdrempelig' ingezet worden om een 'eerste indruk' van het weefsel te krijgen.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Aanbevelingen:

Lokale beeldvorming met MRI dient plaats te vinden vóór histologische biopsie zodat de biopsie plaats en route kan worden bepaald en er geen storende artefacten of reactieve veranderingen zichtbaar zijn die de betrouwbaarheid van het MRI onderzoek verminderen.

Literatuurbespreking:

Met MRI kan de uitbreiding van een wekedelentumor in de verschillende anatomische compartimenten en de relatie met gewrichten en de vaatzenuwstreng worden bepaald [Ma, 1999¹⁶⁷; Sudaram, 1999²²⁹; Petterson, 1987²⁰⁰]. T1- en T2- (met vetsuppressie) gewogen opnamen in twee loodrecht op elkaar staande richtingen dienen te worden vervaardigd en T1-gewogen opnames na intraveneus contrast (Gadolinium) met een vetsuppressie techniek [Benedikt, 1994²¹]. Eventueel kan dynamisch contrast onderzoek aanvullende diagnostische informatie opleveren [Verstraete, 1996²⁴⁷; Verstraete, 1994²⁴⁶; Woude, 1998²⁶⁰; Kransdorf, 1997¹⁴⁹; van Rijswijk, 2004]. Het MR protocol is weergegeven in [bijlage 4](#). Ondanks de superioriteit van MRI in het lokaal stageren van wekedelentumoren, is het vermogen om diagnosespecifiek (of 'weefselspecifiek') te zijn nog niet optimaal [Berquist, 1990²³; Crim, 1992⁵¹; Ma, 1998¹⁶⁶; Moulton, 1995¹⁸⁰; De Schepper, 1992⁶⁰; Hermann, 1992¹¹⁹; Ma, 1997¹⁶⁵]. In enkele gevallen is met redelijke nauwkeurigheid een specifieke diagnose op grond van het MRI-beeld te stellen afhankelijk van de klinische en chirurgische voorgeschiedenis, de morfologie, signaal karakteristieken op de T1- en T2-gewogen opnamen in combinatie met de anatomische lokatie. Dit betreffen voornamelijk benigne wekedelentumoren zoals lipomateuze tumoren (verhoogde signaal intensiteit op de T1-gewogen opnamen), fibromatosis of desmoid tumoren, gepigmenteerde villonodulaire synovitis, hemangiomen

(serpigineuze structuren), neurogene tumoren (target sign of star sign) en elastofibroma dorsi. Met dynamische MRI is het mogelijk om te differentiëren tussen benigne en maligne wekedelentumoren met een sensitiviteit van 73-91% en een specificiteit van 72-97% [Fletcher, 1996⁸⁸; Shapeero, 1999²¹⁹; van Rijswijk 2004].

MRI dient te worden uitgevoerd voorafgaand aan de histologische biopsie aangezien de juiste biopsieplaats (vitaal tumorweefsel) en route door anatomische compartimenten kan worden bepaald. Bovendien kunnen artefacten en reactieve veranderingen ten gevolge van de biopsie de betrouwbaarheid van het MR onderzoek sterk verminderen [Kilpatrick, 1998¹³⁹].

Conclusies:

MRI is de beste modaliteit voor het lokaal stageren van wekedelentumoren.

T1- en T2-gewogen opnamen met vetsuppressie en T1-gewogen opnamen met vetsuppressie na intraveneuze toediening van contrast behoren in het standaard MRI protocol.

[Niveau 2](#)

CT

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd om intrathoracale of intraabdominale sarcomen in eerste instantie door middel van CT in beeld te brengen. MRI kan vervolgens gericht worden ingezet om resterende vraagstellingen (zoals bijvoorbeeld uitbreiding naar het wervelkanaal, ingroei in thorax/buikwand) verder uit te zoeken.

Literatuurbespreking:

Computer Tomografie (CT) met intraveneus contrastmiddel heeft de voorkeur boven MRI voor lokale stagering van intrathoracale en intraabdominale wekedelentumoren.

Conclusies:

CT-onderzoek is geïndiceerd voor lokale stagering van intrathoracale en intraabdominale wekedelentumoren.

[Niveau 3](#)

Overige beeldvorming

Aanbevelingen:

Skeletscintigrafie en Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-CT (PET-CT) zijn in het algemeen niet geïndiceerd in de work-up van wekedelensarcomen.

Er wordt geadviseerd om skeletscintigrafie en PET-CT in onderzoeksverband of op specifieke indicatie in te zetten.

Literatuurbespreking:

Skeletscintigrafie is in het algemeen niet geïndiceerd in de diagnostiek van wekedelensarcomen.

Skeletscintigrafie is wel zinvol om botmetastasen aan te tonen.

Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) is een niet-invasieve methode voor het preoperatief onderzoek van sarcomen. Bij differentiatie tussen laaggradige wekedelensarcomen en benigne tumoren nemen de sensitiviteit en specificiteit beduidend af. Dit komt door de neiging weinig tot geen FDG op te nemen. Naar de sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET is echter nog maar weinig onderzoek verricht en het proces is nog volop in ontwikkeling.

Conclusies:

Skeletscintigrafie en PET-CT worden niet routinematig als diagnostisch middel gebruikt bij wekedelensarcomen.

[Niveau 3](#)

Aspiratiecytologie, dikkenaald- en excisiebiopsie

Literatuurbespreking:

Cytologisch onderzoek kan gebruikt worden om te differentiëren tussen een wekedelensarcoom, een epitheliale tumor, een melanoom en een lymfoom. Verder kan aspiratiecytologie efficiënt gebruikt worden als techniek voor het aantonen van lokale recidieven en metastasen. Meer informatie hierover vindt u bij [Pathologie](#).

Dissiminatieonderzoek

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd bij alle patiënten met een wekedelensarcoom een X-thorax te maken; indien deze geen afwijkingen aantoonst dan is CT-thorax geïndiceerd om longmetastasen definitief uit te sluiten. Overig disseminatieonderzoek dient te geschieden op indicatie (op geleide van klachten en pathologiediagnose – pTNM).

Literatuurbespreking:

In het algemeen metastaseren wekedelensarcomen hematogeen [Huth, 1998¹²⁸; Damron, 2007⁵⁴]. Het disseminatieonderzoek is dan ook primair gericht op het uitsluiten dan wel vaststellen van longmetastasen met een X-thorax [Gadd, 1993⁹⁹]. Indien longmetastasen zijn aangetoond op de X-thorax is verder onderzoek naar metastasen elders vaak niet meer relevant tenzij deze metastasen zodanige klachten geven dat palliatie nodig is. Kleinere longmetastasen kunnen op de X-thorax worden gemist, derhalve moet een normale X-thorax altijd gevolgd worden door een CT-Thorax [Patz, 2000¹⁹⁷; Fleming, 2001⁸⁷; Huth, 1988¹²⁸; Damron, 2000⁵⁴; Abdel-Dayem, 1997¹; Jager, 2000¹³²; Aoki, 2001⁸; Kole, 1999¹⁴⁴]. Lymfkliermetastasen komen zelden voor, maar bij het lichamelijk onderzoek moet hier wel aandacht aan worden besteed. Het locoregionale lymfklierstation wordt vaak al in beeld gebracht met het MRI onderzoek. Gerichte echografie van locoregionale lymfklieren wordt alleen geadviseerd bij angiosarcoma, embryonaal rhabdomyosarcoma, synoviosarcoma en epitheloid sarcoma [Fong, 1993⁹³]. Wekeden, lever- [Jacques, 1995¹³¹], skelet- [Yoshikawa, 1999²⁶⁵] en hersenmetastasen [Lewis, 1988¹⁵⁹] komen zelden voor en hoeven in het algemeen niet gezocht te worden bij het primaire disseminatieonderzoek, tenzij er een specifieke indicatie is.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat het disseminatieonderzoek bij patiënten met een wekedelensarcoom (behoudens zeer specifieke situaties) beperkt kan worden tot detectie van longmetastasen.

[Niveau 3](#)

Pathologie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Macroscopie en microscopie](#)
- [Diagnostiek](#)
- [De aanvraag](#)
- [Classificatie](#)
- [Gradering](#)
- [Pathologie bij GIST](#)

In deze richtlijn wordt onder R0 resectie verstaan: ruime radicale resectie; onder R1 resectie een chirurgisch marginale (< 2 cm) / microscopisch niet radicale resectie; en onder R2 resectie een macroscopisch niet radicale resectie.

Macroscopie en microscopie

Aanbevelingen:

Bij een biopt of resectie waarbij verdenking is op een maligne wekedelentumor, moet worden getracht weefsel in te vriezen voor eventueel moleculair diagnostisch onderzoek.

De werkgroep adviseert moleculair diagnostisch onderzoek, dat wordt verricht ter ondersteuning van de diagnose, in een instelling te laten plaatsvinden met specifieke expertise.

Er wordt geadviseerd dat vóór de behandeling van een wekedelensarcoom start, ten minste advies wordt ingewonnen over de typering van een wekedelensarcoom bij een regionaal panel, of eventueel bij een expert werkzaam in een centrum waar behandeling van deze tumoren gebeurt. De werkgroep adviseert zo nodig over te gaan tot instelling van een dergelijk regionaal panel.

Verplichte items in het pathologieverslag van een **diagnostische biopsie** van een maligne wekedeletumor zijn:

- De aard van de ingreep (naaldbiopt, incisiebioptie)
- De lokalisatie van de tumor, zoals op de aanvraag vermeld
- Classificatie volgens de meest recente versie van de WHO (zie [bijlage 2](#))
- Gradering [volgens FNCLCC](#), indien van toepassing

Bij een resectiepreparaat moet tenminste 1 coupe per centimeter tumordiameter worden ingesloten. Het percentage necrose moet macroscopisch worden geschat en microscopisch worden bevestigd, maar coupes dienen verder met name uit vitale tumor te worden genomen.

Verplichte items in het pathologieverslag van het **resectiepreparaat** van een maligne wekedelentumor zijn:

- De aard van de ingreep
- Classificatie volgens de meest recente versie van de WHO (zie [bijlage 2](#))
- Gradering [volgens FNCLCC](#), indien van toepassing
- Maximale tumordiameter
- Effecten van voorbehandeling, indien van toepassing
- Relatie met of doorgroei in omgevende weefsels, indien van toepassing
- Afstand tot dichtstbijzijnde resectievlak, dit resectievlak moet benoemd worden
- Radicaliteit resectie (R0, R1 of R2, zie [inleiding](#))

Literatuurbespreking:

Macroscopische bewerking en microscopie moet zodanig gebeuren dat alle verplichte items voor het pathologie verslag adequaat beoordeeld kunnen worden. Daarnaast kan eventueel worden vergeleken met eerdere inzendingen en reactie op behandeling of verandering door voorafgaande behandeling; hoeveelheid resterend vitaal tumorweefsel, zoveel mogelijk in vergelijking met de biopsie verkregen vóór behandeling; morfologische veranderingen in het tumorweefsel, met betrekking tot differentiatiegraad en de mitoseactiviteit.

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Diagnostiek bevat de volgende onderdelen:

- [Indicaties cyto-, histologische en vriescoupe diagnostiek](#)
- [Het histologisch biopt](#)
- [Het inzenden van materiaal pathologieonderzoek](#)
- [De vriescoupe](#)

Indicaties cyto-, histologische en vriescoupe diagnostiek

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat histologische dikke naald biopten van voor sarcoom verdachte wekedelentumoren onder beeldgeleiding verricht moeten worden om een optimaal resultaat te krijgen. De radioloog verricht de biopsie in overleg met een chirurg-oncoloog om een optimaal biopsietraject te kunnen kiezen. De werkgroep is van mening dat de punctieplaats herkenbaar moet blijven.

De werkgroep is van mening dat een incisiebiopsie wordt verricht nadat een histologische dikke naald biopsie bij pathologieonderzoek onvoldoende diagnostische gegevens oplevert. Dit dient te gebeuren in de instelling waar ook de behandeling plaats zal vinden.

Literatuurbespreking:

Cytologisch onderzoek kan gebruikt worden om te differentiëren tussen een wekedelensarcoom, een epitheliale tumor, een melanoom en een lymfoom. Verder kan aspiratiecytologie efficiënt gebruikt worden als techniek voor het aantonen van lokale recidieven en metastasen.

Materiaal voor histopathologisch onderzoek wordt verkregen door meerdere percutane dikke naald biopten (14 G) of excisie biopsie van oppervlakkige laesies kleiner dan 3 cm. Een open biopsie kan een optie zijn in geselecteerde gevallen. De biopsie van extremitets en oppervlakkige thorax- of buikwandlaesies dient zodanig plaats te vinden (na beeldvorming met MRI) dat het biopsietraject verwijderd kan worden bij de definitieve chirurgie. Onder echogeleiding (soms CT) kan uit het meest representatieve deel van de tumor worden gebiopteerd waarbij necrotische en/of hemorragische componenten kunnen worden vermeden [Soudack, 2006]. Een vriescoupe voor het beoordelen van de representativiteit van de histologische dikke naald biopsie kan overwogen worden.

Conclusies:

Aspiratiecytologie kan in ervaren handen een rol spelen bij de triage van wekedelentumoren als men wil differentiëren tussen een wekedelensarcoom, een epitheliale tumor, een melanoom en een lymfoom. Het is op basis van aspiratiecytologie meestal niet mogelijk de laesie betrouwbaar te classificeren of te graderen.

[Niveau 3](#)

Meerdere percutane histologische dikke naaldbiopten dienen na het MRI onderzoek uit het representatieve deel van de tumor te worden verkregen onder beeldgeleiding.

[Niveau 3](#)

Het histologisch biopt

Literatuurbespreking:

Het pathologieonderzoek is gericht op het stellen van een definitieve classificerende diagnose (typering) en het vaststellen van de maligniteitsgraad (gradering). Van groot belang bij het stellen van een juiste diagnose is die wekedelentumoren te kunnen onderscheiden waar een andere dan gebruikelijke behandeling zou moeten plaatsvinden. Bij de invasieve diagnostiek kan de behandelaar over diverse technieken beschikken. Bij de keuze hiervan is het van belang de waarde en de beperkingen van de diverse technieken goed te kennen. Om optimaal gebruik te maken van het materiaal en de expertise van de patholoog is het essentieel dat het materiaal op de juiste wijze wordt aangeboden en dat de patholoog voorzien wordt van relevante gegevens, zoals anamnese en bevindingen bij lichamelijk en beeldvormend onderzoek.

Het inzenden van materiaal

Aanbevelingen:

Er wordt aanbevolen om het preparaat van een wekedelentumor vers, eventueel op een gaas bevochtigd met fysiologisch zout, aan de patholoog aan te bieden.

Literatuurbespreking:

Het materiaal dat aan de patholoog wordt aangeboden dient optimaal bewerkt en beoordeeld te kunnen worden. In een meerderheid van de gevallen zal de diagnose op routine paraffine ingebed materiaal gesteld kunnen worden, al dan niet met aanvullend immunohistologisch onderzoek en/of elektronenmicroscopie. Het aantal tumoren met diagnostische en klinisch relevante genetische afwijkingen neemt echter snel toe. Deze zijn veelal met behulp van moleculair genetisch onderzoek vast te stellen.

Conclusies:

In een toenemend aantal wekedelentumoren bevestigt moleculaire analyse de exacte aard van de tumor.

[Niveau 3](#)

De vriescoupe

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de indicatie voor een peroperatieve vriescoupe beperkt is tot het vaststellen van de kwaliteit en de representativiteit van het biopt.

Literatuurbespreking:

Het primaire doel van de vriescoupe-techniek is de beoordeling van de representativiteit van het histologische biopt voor de klinisch radiologische laesie.

Conclusies:

Uit de weinige literatuur die beschikbaar is met betrekking tot de rol van vriescoupes bij tumordiagnostiek, in het bijzonder bij wekedelen laesies, blijkt dat vriescoupe-diagnostiek betrouwbaar is voor het vaststellen van een recidief en metastasen en voor de beoordeling van vitaliteit en representativiteit van het gebiopteerde weefsel.

Peroperatief snijvlak onderzoek met behulp van vriescoupes wordt in principe niet aanbevolen

[Niveau 3](#)

De aanvraag

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de patholoog goed geïnformeerd moet worden. Hierbij is directe communicatie essentieel.

Literatuurbespreking:

Voor een optimale pathologiebeoordeling is het noodzakelijk dat de patholoog voldoende geïnformeerd is. In de aanvraag dienen in het bijzonder de volgende gegevens te worden vermeld [Fletcher, 1990]:

- lokalisatie van de tumor en oppervlakkig of diep;
- relatie met omgevende structuren, bij voorkeur met schematische tekening;
- groeisnelheid;
- bij partiële verwijdering: afmetingen van de tumor;
- al dan niet recidief;
- eventuele eerdere inzendingen (in huis of van elders);
- eventuele voorafgaande therapie.

Classificatie

Literatuurbespreking:

In de nieuwe WHO-classificatie van wekedelentumoren is een groot aantal nieuwe entiteiten opgenomen en zijn controversiële entiteiten scherper gedefinieerd [WHO, 2002]. Deze classificatie wordt dus aanbevolen ([bijlage 2](#)).

Sarcomen vormen mede door hun relatieve zeldzaamheid en grote verscheidenheid echter wellicht de moeilijkste groep van maligniteiten wat betreft de morfologische diagnose of exacte classificatie. Eén en ander moge blijken uit de hoge discrepantiepercentages bij herbeoordeling in ervaren handen, zoals vermeld in tabel 3 [Baker, 1978¹²; Presant, 1986²⁰⁵; Alvegard, 1989⁴; Shiraki, 1989²²³; Harris, 1991¹¹⁵; Harris, 1997¹¹⁶; Meis-Kindblom, 1999¹⁷³; Eilber, 1992⁷³; Fletcher, 1999⁹¹; Arbiser, 2001⁹]. De bevindingen vermeld door Meis-Kindblom et al. [Meis-Kindblom, 1999¹⁷³] zijn het minst ongunstig, maar het betreft hier herbeoordeling door een internationaal Scandinavisch reviewcomité, nadat de gevallen reeds eerder door een (nationaal) sarcomenpanel waren beoordeeld. Ook in Nederland zijn dergelijke ervaringen opgedaan. De genoemde discrepanties hebben betrekking op die welke klinische consequenties hebben, dat wil zeggen verschil tussen sarcoom en goedaardige afwijking of tussen sarcoom en andere maligniteit, zoals carcinoom, lymfoom en melanoom [Jansen-Landheer, 2009].

Conclusies:

Een betrouwbare typering van wekedelensarcomen is moeilijk en er zijn relatief hoge percentages discrepanties tussen beoordelaars. De WHO (2002) classificatie van wekedelentumoren is (inter-)nationaal geaccepteerd.

[Niveau 3](#)

Overwegingen:

Gelet op de specifiek benodigde laboratoriumbenodigdheden, de snel wisselende detectietechnieken en expertise is het aannemelijk dat moleculaire diagnostiek uitsluitend betrouwbaar kan plaatsvinden in een instelling met voldoende aansluiting op de ontwikkelingen op dit terrein.

tabel 3. **Overzicht van artikelen die discrepanties in herbeoordeling van wekedelensarcomen evalueren**

Richtlijn: Wekedelentumoren (2.0)

auteur	periode	aantal reviewers	aantal gevallen	overeenstemming classificatie	geen overeenstemming classificatie	ander type sarcoom	geen sarcoom	goedaardig of borderline	overeenstemming gradering	geen overeenstemming gradering
2 Baker, et al. 1978			130			32%	7,3%			
3 Presant, et al. 1986	1974-1982	3	207	66%	34%	27%	6%		72-83%	17-28%
4 Alvegard, et al. 1989	1981-1986	11	240			25%	5%			40%
5 Shiraki, et al. 1989			488			16%	10%			
6 Harris, et al. 1991	1982-1984	5	413	53%		39%	22%			
7 Harris, et al. 1997	1982-1984	5	413	53%		39%	22%			
8 Meis-Kindblom, et al. 1999	1986-1998	10-11	1.000	70%	30%	20%	2%	6%	80%	20%
9 Eilber, et al. 1990					30%				80-90%	
10 Arbiser, et al. 2001	1998	3	500	68%	24%	23%	45%		88%	12%

Gradering

Aanbevelingen:

Er wordt aanbevolen de gradering van wekedelensarcomen volgens de FNCLCC aan te houden.

Er zijn geen argumenten om voor de gradering gebruik te maken van aanvullende technieken, zoals proliferatiemarkers (MIB-1).

Literatuurbespreking:

Er bestaan verschillende systemen voor gradering die in wisselende mate gebruik maken van typering, differentiatiegraad, het geschatte percentage necrose en de mitoseactiviteit. In negen artikelen [Coindre, 1988⁴⁶; Kandel, 1999¹³⁵; Costa, 1984⁵⁰; Guillou, 1997¹¹¹; Hasegawa, 2000¹¹⁷; Hashimoto, 1992¹¹⁸; Myhre-Jensen, 1983¹⁸³; Rydholm, 1984²¹¹; Trojani, 1984²³⁶] wordt een graderingsysteem beschreven of getoetst. De studies waarop de gradering van het door Trojani et al. beschreven systeem van de Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) met de later aangebrachte wijzigingen is gebaseerd, voldoen het beste aan de daaraan te stellen voorwaarden [Myhre-Jensen, 1983¹⁸³]. Dit systeem blijkt reproduceerbaar en is het meest uitgebreid toegepast op verschillende patiëntenpopulaties. Ook internationaal is het systeem uitgebreid aanvaard. Bij de differentiatie tussen de graad 2- en graad 3-tumoren zou dit FNCLCC-graderingsysteem betere resultaten geven dan dat van het National Cancer Institute [Kandel, 1999¹³⁵]. In een studie van Coindre [2001⁴⁷] werd in een grote serie nagegaan of het FNCLCC-graderings-systeem toepasbaar was op de verschillende histopathologische typen, verdeeld in: ongedifferentieerd sarcoom, liposarcoom, leiomyosarcoom, synoviosarcoom, maligne perifere zenuwschede tumor (MPNST), rhabdomyosarcoom, sarcoom 'Not Otherwise Specified' (NOS) en 'andere typen'. Verder werd in de beoordeling betrokken de grootte van de tumor, oppervlakkige of diepe lokalisatie, aantasting van zenuw/bot. Het bleek dat na multivariate analyse voor MPNST en voor rhabdomyosarcomen bij volwassenen geen enkele van deze parameters een onafhankelijke voorspellende factor was. Voor de overige vermelde histologische typen bleek de maligniteitsgraad een onafhankelijke prognostische waarde te hebben.

Twee artikelen betreffen de reproduceerbaarheid van gradering en/of gebruikte parameters [Alvegard, 1989⁴; Coindre 1986⁴⁸]. In de studie van Alvegard bleek 60% van de tumoren bij gebruik van een vier gradensysteem bij herbeoordeling gelijk gegradeerd te worden. De reproduceerbaarheid van het Trojani/Coindre-systeem bleek na korte instructie 72% te bedragen [Coindre, 1986⁴⁸]. Voor een aantal, veelal zeldzame, wekedelensarcomen is genoemde gradering niet zonder meer toe te passen. Dit betreft

tumoren waarvan het gedrag inherent is aan het histologische type of moeilijk voorspelbaar is (zie [bijlage 2](#)).

Gradering van wekedelensarcomenvolgens de Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (www.fnclcc.fr).

	Score	
Differentiatie	1	gelijkend op normaal weefsel
	2	zekere histologische classificatie
	3	onzekere histologische classificatie
Mitoseactiviteit	1	0-9
	2	10-19
	3	20 of meer per 1,734 mm ²
Necrose	0	Afwezig
	1	Minder dan 50%
	2	Meer dan 50%
Graad	I	Totaalscore 2 of 3
	II	4 of 5
	III	6, 7 of 8

In de WHO classificatie (zie [bijlage 2](#)) is aangegeven welke entiteiten volgens de FNCLCC gegradeerd moeten worden.

Conclusies:

Het is aangetoond dat de gradering van de Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) voor wat betreft reproduceerbaarheid en voorspellende waarde superieur is aan andere graderingsystemen.

[Niveau 2](#)

De FNCLCC-gradering is toepasbaar op de meest voorkomende wekedelensarcomen.

[Niveau 3](#)

Pathologie bij GIST

Aanbevelingen:

Een mutatie analyse van de GIST kan het beste vroeg in het ziektebeloop gedaan worden met name bij locally advanced en gemetastaseerde ziekte.

Verplichte items pathologie verslag gastrointestinale stroma tumor (GIST)

- De aard van de ingreep
- Maximale tumordiameter
- Aantal mitosen per 50HPF, gesteld op 5 mm²
- Relatie met of doorgroei in omgevende weefsels, indien van toepassing
- Afstand tot dichtstbijzijnde resectievlak, dit resectievlak moet benoemd worden
- Radicaliteit resectie R0, R1 of R2
- Laag, intermediair of hoog risico

Literatuurbespreking:

Diagnostiek

De diagnose GIST berust op pathologisch onderzoek, met als kenmerk vaak een combinatie van spoelvormige en ook meer epitheloïde cellen, die bij immunohistochemisch onderzoek karakteristiek een positieve CD 117 - (C-kit) en positieve CD 34 membraankleuring tonen. Een klein deel van de GIST-en (< 5%) is CD117 negatief. Een positieve immunohistochemische DOG1 bepaling is hierbij een sterke ondersteuning voor de diagnose GIST [Rubin, 2010].

Als in de differentiaal diagnose ook een lymfoom, kiemcel tumor, desmoid, ander type sarcoom dan wel carcinoom of metastase melanoom overwogen wordt, dient een histologische diagnose na overleg met de chirurg middels dikke naald bipten te worden verkregen. Er moet rekening gehouden worden met het feit dat een GIST vaak een zeer kwetsbare, makkelijk bloedende tumor is en de potentiële spill-kans intraabdominaal bij bipteren en bij primair laparoscopische resectie reeel is. Bipten van laesies met een verhoogd risico op peritoneale metasasering (zoals bijvoorbeeld een cysteuze massa) dienen plaats te vinden in een gespecialiseerd centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is. Wanneer bij stageringsonderzoek de tumor op meerdere plaatsen is aangetoond, is het risico op spill bij biptie van minder belang. Het meeste histopathologische, maar ook moleculair diagnostische onderzoek kan op in formaline gefixeerd materiaal plaatsvinden, maar het aanleveren van vers materiaal voor invriezen is vanuit wetenschappelijk oogpunt sterk aan te bevelen.

Risicoinschatting

Voor het maken van een goede risico inschatting is het belangrijk de volgende prognostische tumorgerelateerde factoren vast te leggen:

- Mitotische index (aantal cellen in mitose per 50 High Power Fields)
- Tumor grootte
- Localisatie van de tumor in maag, dunne darm of overige darmsegmenten

In de risicoclassificatie- consensus van 2002 waarbij grootte en mitose-index de belangrijkste factoren waren bij de classificatie van een GIST als

- (ultra)laag risico
- intermediair risico en hoog risico GIST
- bleek de variabiliteit binnen de intermediaire groep echter nog steeds erg groot [Fletcher, 2002⁹⁰].

Meer recent [DeMatteo, 2008] is dan ook voorgesteld ook factoren mee te nemen als:
(tumor gerelateerd)

- Tumor locatie

(behandeling gerelateerd)

- Al dan niet vrije tumor marges na resectie
- Spill van tumorcellen:
 - ◆ (spontaan preoperatief) of
 - ◆ na biopsie dan wel spill tijdens de chirurgische exploratie.

Behandelplan en Behandeling

Aanbevelingen:

Het is de mening van de werkgroep dat tijdens het MDO of in een bespreking met de *oncologiecommissie* en ook voor interdisciplinaire correspondentie betreffende een patiënt met een wekedelensarcoom de in [bijlage 6](#) genoemde informatie beschikbaar moet zijn.

Bij een laaggradig wekedelensarcoom, waarbij preoperatieve diagnostiek volgens de richtlijnen is verricht en die zonder 'spill' en met een (histologisch bevestigde) R0 resectie verwijderd is, wordt adjuvante behandeling niet aanbevolen.

Bij sarcomen geopereerd met een R1 resectie dient re-operatie, mits mogelijk zonder onoverkomelijke mutilatie, steeds overwogen te worden.

Specifieke situaties

Als primair chirurgische behandeling technisch niet of niet zonder ernstige mutilatie mogelijk is, wordt het behandelplan vooral bepaald door de specifieke lokale tumorkenmerken en/of de aanwezigheid van metastasen.

Indien alleen lokale factoren een rol spelen in de overwegingen voor resectabiliteit, dient overwogen te worden hoe en of de resectabiliteit verbeterd kan worden. Mogelijke opties zijn in het algemeen: primaire (preoperatieve) radiotherapie, (inductie) chemotherapie en, indien technisch mogelijk, regionale geïsoleerde perfusie.

Bij primair gemetastaseerde ziekte zal de beslissing of de behandeling in opzet curatief dan wel palliatief is, een belangrijke rol spelen in de keuze van behandeling.

Literatuurbespreking:

Daar waar de specifieke tumoreigenschappen en het daaruit voortvloeiende gedrag als zodanig niet beïnvloedbare factoren zijn voor het ultieme ziektebeloop van een bepaald type sarcoom, kunnen optimale diagnostiek en optimale behandeling dat wel degelijk zijn. Na het stellen van de diagnose "wekedelentumor" en vervolgens in kaart brengen van het stadium van de ziekte, op dat moment, dient in een multidisciplinair overleg tot een optimaal behandelingsplan te worden gekomen.

In zijn algemeenheid zijn de volgende gegevens nodig om tot adequate stadiering te komen:

- Radiologisch beeldvorming van primaire tumor [Kransdorf, 1997¹⁴⁷; Schepper, 1997²¹⁶; Kransdorf, 2000¹⁴⁸; Arca, 1994¹⁰].
- Histologische diagnose [Kilpatrick, 1998¹³⁹; Mann, 1999¹⁷¹; Rougraff, 1999²¹⁰].
- Beeldvorming (incl. zonodig cytologisch of histologische bevestiging) om eventuele metastasering in kaart te brengen [Kilpatrick, 1998¹³⁹; Mann, 1999¹⁷¹; Rougraff, 1999²¹⁰].
- Bij de meeste sarcomen zal een X-Thorax en (indien normaal) een aanvullende CT Thorax volstaan [Fleming, 2001⁸⁷].
- Bij sommige tumoren, die bekend zijn om hun extrapulmonale metastasering is een aanvullende CT Abdomen deel van een adequaat stagingonderzoek (myxoid liposarcoom, GIST) [Huth, 1988¹²⁸; Damron, 2000⁵⁴] (zie ook hoofdstuk 5 (GIST) en [bijlage 7](#) (lipotumoren)).
- Bij (extraossale) Ewing sarcoom/Primitive Neuroectodermal Tumour (pNET) is ook een botscan sterk te adviseren [Abdel-dayem, 1997¹; Jager, 2000¹³²; Aoki, 2001⁸; Kole, 1999¹⁴⁴].

Normering chirurgische behandelingen

De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde heeft in januari 2011 uitgangspunten bij het formuleren van normen is de kwaliteit van de chirurgische zorg aan de patiënt opgesteld. De NVvH maakt als beroepsgroep duidelijk aan welke kwaliteitsvoorwaarden - waaronder minimale volumennormen - de chirurgische zorg moet voldoen. Het primaire doel is het bevorderen van de kwaliteit en het creëren van transparantie. De NVvH heeft algemene voorwaarden opgesteld waar elke zorginstelling, waar een chirurgische afdeling aanwezig is, aan moet voldoen. Daarnaast zijn er normen voor specifieke chirurgische behandelingen.

De NVvH stelt dat een afdeling chirurgie in Nederland moet voldoen aan de volgende algemene voorwaarden:

1. Landelijke richtlijnen betreffende de chirurgische aandoeningen zijn bekend
2. Lokale behandelprotocollen betreffende de chirurgische aandoeningen zijn aanwezig
3. Er wordt deelgenomen aan een complicatieregistratie
4. Er wordt deelgenomen aan de kwaliteitsvisitatie van de NVvH
5. Er wordt deelgenomen aan landelijke door de NVvH gesteunde registratieprojecten
6. Er zijn per aandoening tenminste 2 chirurgen werkzaam
7. Er zijn afspraken met een referentiecentrum voor overleg en/of verwijzing

Chirurgische Behandeling van het sarcoom

De behandeling van het sarcoom valt onder categorie I (Chirurgische behandelingen waarvoor alleen kwalitatieve voorwaarden voor de zorginstelling worden genoemd). Voor de chirurgische behandeling van sarcomen stelt de NVvH dat de zorginstelling moet beschikken over / en voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Er is toegang tot MRI
- Er is mogelijkheid voor echogeleide histologische biopsie
- Er is multidisciplinair overleg voor zowel diagnostiek, behandeling als pathologie
- Er bestaat een vast contact met een referentiecentrum voor verwijzing en/of overleg
- Alle patiënten dienen preoperatief besproken te zijn met het referentiecentrum
- Het advies van het overleg met het referentiecentrum is zowel voor de plaats van als voor het type (operatieve) behandeling bindend

Multidisciplinair overleg

Zodra de verdenking op een maligne wekedelentumor gerezen is, op basis van kliniek en non-invasieve diagnostiek, wordt overleg geadviseerd om te bespreken of cyto-histopathologisch onderzoek al dan niet dient plaats te vinden en of dit onderzoek in het eigen ziekenhuis dan wel een centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is - dient plaats te vinden.

Na het verrichten van het cyto-histopathologisch onderzoek kan in het multidisciplinair overleg (MDO) het behandelplan dan verder uitgewerkt worden. Tijdens het MDO dienen alle gegevens beschikbaar te zijn, inclusief algemene en specifieke gegevens uit de voorgeschiedenis. In [bijlage 6](#) staat stapsgewijs beschreven welke eisen aan de beschikbaarheid van gegevens tijdens het MDO gesteld zijn.

Indien een primair chirurgische behandeling reeds heeft plaatsgevonden, dient patiënt (opnieuw) in het MDO te worden besproken teneinde een passend plan te maken voor vervolgbehandeling of te besluiten tot follow-up.

Overwegingen:

Bij een laaggradig wekedelensarcoom, waarbij preoperatieve diagnostiek volgens de richtlijnen is verricht en welke zonder 'spill' en met een (histologisch bevestigde) R0 resectie verwijderd is, zal in zijn algemeenheid geen adjuvante behandeling nodig zijn [Wylie, 1999²⁶²Gortzak, 2001¹⁰⁸].

Beperkte ziekte

Literatuurbespreking:

Redactionele update tot medio 2011

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Chirurgie](#)
- [Radiotherapie](#)

Chirurgie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- primaire resectie overwogen kan worden voor oppervlakkig gelegen tumoren van 3 cm of kleiner zonder voorafgaande invasieve diagnostiek als er géén sprake is van één of méér van de in [Diagnostiek](#) genoemde alarmpunten;
- verdere diagnostiek noodzakelijk is voorafgaand aan iedere chirurgische interventie bij een andere dan de hierboven genoemde wekedelentumor;
- het, indien een wekedelentumor bij operatie onverwacht verdacht wordt voor sarcoom, beter is om de operatie te beëindigen dan een poging tot (niet-radical) resectie te doen.

Literatuurbespreking:

Voor de onderbouwing van de algemene uitgangspunten van chirurgische therapie bij wekedelensarcomen zijn alleen – vaak retrospectief – casecohortonderzoek en expert-opinie beschikbaar [Flugstad, 1999⁹²; Lewis, 2000¹⁶⁰]. Vanwege de relatieve zeldzaamheid van de – subklassen van – patiënten met wekedelensarcomen is retrospectieve verzameling van patiënten en data vaak noodzakelijk om series van enige omvang met voldoende statistische ‘power’ te krijgen. De werkgroep vat hieronder de bestaande expert-opinies samen [Flugstad, 1999⁹²; Lewis, 2000¹⁶⁰; Moley, 2000¹⁷⁸; Brennan, 1996³⁰; Lawrence, 1987¹⁵⁴].

Algemene principes van planning en behandeling

- De chirurgische behandeling van wekedelensarcomen is in principe een ruime resectie. Een ruime resectie betekent: Een ‘en bloc’ verwijdering van de tumor, inclusief het biopsietraject, met rondom de tumor een marge van ten minste 2 cm gezond weefsel.
- Zo’n 25% van de oppervlakkige maligne wekedelentumoren is ≤ 3 cm. Het is verantwoord bij deze tumoren primair ‘pro diagnosi’ een excisiebiopsie met krappe marges te overwegen, dus een R1 resectie te accepteren, mits therapeutisch een R0 resectie bereikt kan worden zonder grote mutilatie.
- Het uitgangspunt ‘ruime resectie’ geldt in principe voor alle tumoren, zowel oppervlakkig als diep gelegen ten opzichte van de fascie. De fascie kan echter, mits vrij van tumor, ook bij een marge kleiner dan 2 cm als adequate marge worden beschouwd.
- Vanwege het bestaan van een intacte fascie zal het meestal mogelijk zijn voor oppervlakkig gelegen sarcomen een R0 resectie te bereiken, eventueel mét meenemen van de fascie.
- Bij diepe tumoren is het bereiken van de vereiste ruime marge in de praktijk vaker een probleem. Teneinde functioneel sparend te kunnen opereren wordt een krappere marge ten opzichte van vitale structuren (zenuw, bloedvaten en bot) in het algemeen acceptabel geacht.
- Teneinde de postoperatieve radiotherapieplanning te optimaliseren dienen clips in de operatiewond achtergelaten te worden die de begrenzingen van de operatieholte en het diepste punt c.q. de plaats van de mogelijk krapste marge markeren. Hiervan dient in het operatieverslag duidelijk melding te worden gemaakt.

- Op basis van het operatieverslag én de pathologiebevindingen wordt besloten of de verwijdering van de tumor een R0 resectie is geweest.
- Bij een R1 resectie moet indien mogelijk een re-resectie plaatsvinden van het gehele gecontamineerde gebied, waarbij alsnog een R0 resectie wordt nagestreefd.
- Een lokaal recidief van een wekedelensarcoom wordt, indien mogelijk, chirurgisch behandeld volgens bovenstaande richtlijnen.
- Zie voor TNM-stadiëring [bijlage 3](#).

'Onverwacht' verdacht sarcoom

Indien bij operatie een wekedelentumor onverwacht verdacht wordt voor een sarcoom dient de operatie beëindigd te worden. Vervolgens is de operateur ervoor verantwoordelijk dat voldoende tumormateriaal vers bij de patholoog komt (zie ook [Pathologie](#)).

Zorgvuldige hemostase van het op dat moment bestaande operatiegebied is nodig zodat het operatie/tumorgebied niet onnodig uitgebreid wordt door hematoomvorming. De werkgroep adviseert om op dat moment af te zien van een poging tot (niet-radical) resectie [Lewis, 2000¹⁶⁰; Klein, 1985¹⁴³; Goodlad, 1997¹⁰⁷]. Ook en met name bij onverwachte abdominale bevindingen bij urologische of gynaecologische ingrepen dient primaire 'oops'-excisie achterwege te blijven.

Diepgelegen tumoren

Bij diepgelegen tumoren dient altijd beeldvorming verricht te worden. Alleen als bij beeldvormend onderzoek blijkt dat er sprake kan zijn van een (intramusculair) lipoom of vermoedelijke atypische lipomateuze tumor zonder andere, gededifferentieerde componenten, is een beeldvormend geleide biopsie niet noodzakelijk en kan een resectie met een marge van minder dan 2 cm worden uitgevoerd (zie ook [bijlage 7](#)).

Na adequate beeldvorming kunnen sommige goedgedifferentieerde lipotumoren zonder verdere histodiagnostiek met marginale grenzen geresecteerd worden. In andere gevallen is (ook) bij retroperitoneale tumoren een beeldgeleide biopsie van nut en wordt de tumor volgens de algemene (sarcoom) aanbevelingen behandeld.

Resectiemarges bij het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

DFSP kent een bij uitstek karakteristiek verspreidingspatroon, waarbij lange en sprieterige uitlopers vaak de basis voor een multifocaal lokaal recidief zijn. Een primaire ('in opzet') marge van 3 cm wordt hier aanbevolen [Haas, 1997¹¹⁴; Heuvel 2010]. In gebieden waarbij een mutilerende uitkomst wordt verwacht na radicale chirurgie, is Mohs' micrografische chirurgie een alternatief, wat een weefselparend effect heeft [Bogucki, 2012⁰]. Wel dient hierbij opgemerkt te worden dat Mohs' chirurgie over het algemeen door een dermatoloog wordt verricht en de werkgroep wil benadrukken dat de behandeling van een sarcoom moet plaatsvinden in nauwe samenwerking met sarcoom specialisten.

Radiotherapie

Uitgangsvraag

Heeft preoperatieve radiotherapie voordelen boven postoperatieve radiotherapie bij patiënten met een wekedelentumor in de extremiteit, die behandeld worden met een combinatie van R0 resectie en radiotherapie?

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert bij patiënten bij wie op grond van de pre-operatieve beeldvorming de kans op een R1 resectie groot is bij meer dan laaggradige tumoren om pre-operatieve radiotherapie te overwegen. Met name bij het myxoid liposarcoom is preoperatieve radiotherapie aan te bevelen.

Men zou preoperatieve radiotherapie bij voorkeur in studieverband moeten toepassen. Indien behandeling binnen studieverband niet mogelijk is, adviseert de werkgroep om de behandeling binnen een gespecialiseerd centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is - uit te voeren.

Literatuurbespreking:

Bij de combinatiebehandeling kan radiotherapie zowel pre- als postoperatief worden toegepast. De meeste

ervaring is opgedaan met postoperatieve radiotherapie [Yang, 1998]. Retrospectieve series claimen een lager lokaal recidiefpercentage vooral bij de grotere sarcomen [Robinson, 1998; Suit, 1975; Rydholm, 1991]. In het geval er primair al twijfel bestaat aan de mogelijkheid een R0 resectie uit te voeren is postoperatieve bestraling noodzakelijk, een hogere dosis van tenminste 60-70 Gy is dan vereist. Voorstanders van preoperatieve radiotherapie hebben ingebracht dat in veel gevallen een beperkter doelvolumen voor bestraling gekozen kan worden en dat mogelijk ook met een lagere dosis volstaan kan worden.

Heeft preoperatieve radiotherapie voordelen boven postoperatieve radiotherapie bij patiënten met een wekedelentumor in de extremiteit, die behandeld worden met een combinatie van R0 resectie en radiotherapie?

Over het onderwerp is een prospectief gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd [O'Sullivan, 2002]. Dit betreft een fase III-studie, waarin gerandomiseerd werd tussen pre- en postoperatieve radiotherapie. De studie was opgezet met als eerste eindpunt acute wondcomplicaties. Bij een geplande interim-analyse werd de studie gesloten toen het verschil in wondcomplicaties significant werd: in de preoperatief bestraalde groep 35%, postoperatief 17%. Wat betreft de secundaire eindpunten: lokale controle, afstandsmetastasering en progressievrije overleving was er geen verschil tussen beide groepen. De overall survival was in de preoperatieve bestraalde groep wat hoger, hier kunnen echter geen consequenties aan worden verbonden, gezien de sterfte aan niet-maligniteit gerelateerde aandoeningen in de niet-voorbestraalde groep. Uit lange termijn vervolgstudies blijkt dat de timing van de radiotherapie, pre- of postoperatief, een significant effect heeft op het functioneren van de patiënten. Het eerste jaar wordt negatief beïnvloed door de wondcomplicaties. Bij patiënten, die postoperatief bestraald worden, en bij wie voordien al sprake was van wondcomplicaties, bestaat overigens ook meer kans op chronische behandelingsmorbiditeit als gevolg van de radiotherapie [Cannon, 2006]. Op langere termijn is sprake van meer fibrosing bij patiënten die postoperatief bestraald zijn, 48,2%, dan bij patiënten, die preoperatieve radiotherapie kregen, 31,5%. Minder fibrosing heeft een positief effect op de functie [Davis, 2002; Davis, 2005]. De functionele beperkingen treden met name op bij patiënten met dieper in de extremiteit gelegen tumoren [Gerrand, 2004].

Ook andere morbiditeit, zoals botfracturen kunnen veroorzaakt worden door hoge dosis radiotherapie, zoals die met name post-operatief wordt gegeven [Holt, 2005; Zagars, 2002; Kuklo, 2005]. Bij locaties elders, zoals het retroperitoneum worden ook voordelen gezien van pre-operatieve bestraling [Zlotecki, 2005]. Bovendien verplaatst de tumor de darmen bij deze patiënten categorie uit het bestralingsvolume, waardoor ter plaatse van het verwachte krappe vlak een hogere dosis kan worden gegeven [Tzeng, 2006].

Conclusies:

Het is aannemelijk dat preoperatieve radiotherapie een voordeel heeft ten opzichte van postoperatieve radiotherapie, ten aanzien van langetermijnscomplicaties bij gelijkblijvende lokale controle en overleving.

Bij controle langer dan 3 jaar is er mogelijk een functioneel voordeel van preoperatief bestralen. Bij langere follow-up is er sprake van meer fibrose bij de postoperatief bestraalde patiënten.

Niveau 2: B Davis, 2005; O'Sullivan, 2002

C Tzeng, 2006

Overwegingen:

In een instelling waar oncologisch chirurg en radiotherapeut nauw samenwerken dient in overleg en op grond van de MRI beeldvorming preoperatieve radiotherapie, 50 Gy, sterk overwogen te worden, indien er sprake lijkt te zijn van een resectabele tumor, waarbij slechts minimaal krappe marges te bereiken zijn. Indien bij definitieve PA het snijvlak niet vrij blijkt te zijn, heeft toevoegen van een boost geen toegevoegde waarde [Al Yami, 2010].

Bij het myxoid liposarcoom dient preoperatieve radiotherapie sterk overwogen te worden, zeker indien vooraf de resectabiliteit discutabel is en/of de verwachte marges krap zullen worden. Het is te verwachten dat er zich na 50 Gy preoperatieve radiotherapie een (klinisch) significante volume reductie zal voordoen, waarbij het definitieve resectie specimen een belangrijke mate van, zo niet totale, necrose zal vertonen [Chung, 2009; Engström, 2007; Guadagnolo, 2008; Pitson, 2004; de Vreeze, 2008].

Radiotherapie na resectie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat na resectie van een wekedelensarcoom multidisciplinair overleg dient plaats te vinden. In principe is er plaats voor postoperatieve radiotherapie, waarbij de overwegingen hieronder beschreven een rol kunnen spelen.

Literatuurbespreking:

In de National Cancer Institute (NCI-)studie wordt een prospectief gerandomiseerd onderzoek beschreven, waarbij na resectie al dan niet uitwendige post-operatieve radiotherapie werd gegeven [Yang, 1998]. 91 patiënten met hooggradige sarcomen werden gerandomiseerd, 47 werden behandeld met adjuvante radiotherapie, 44 werden niet bestraald. Er werd geen verschil gezien in overall survival. Het aantal lokale recidieven was in de niet-bestraalde groep echter significant hoger. In een kleinere groep patiënten met laaggradige sarcomen werden eveneens significant minder lokale recidieven gezien na radiotherapie [Yang, 1998]. Ook in deze groep werd geen verschil in de overall survival gezien.

Een belangrijk praktisch voordeel van postoperatieve radiotherapie is dat optimale informatie over de uitbreiding, de marges van de resectie en de histologische kenmerken van de tumor voorhanden is voor de bepaling van het doelgebied en de bestralingsdosis. Ook kan de radiotherapeut zich tijdens de operatie op de hoogte stellen van de exacte tumoruitbreiding en met de chirurg overleggen over de te volgen nabehandeling [Robinson, 1998]. Een ander voordeel kan zijn dat een deel van de patiënten op grond van de pathologische diagnose uiteindelijk niet bestraald hoeft te worden [Rydholm, 1991]. In Nederland is vaak gekozen voor postoperatieve radiotherapie. Hiermee is ruime ervaring opgedaan [Al Yami, 2010].

Conclusies:

Het is aannemelijk dat postoperatieve uitwendige radiotherapie in het algemeen leidt tot een significante reductie van de kans op het optreden van een lokaal recidief na R0 resectie, zowel bij hoog- als bij laaggradige tumoren.

[Niveau 2](#)

Specifieke indicatie obv de resectiemarge

Literatuurbespreking:

Ruime resectie is de belangrijkste prognostische factor voor het ontstaan van een lokaal recidief bij behandeling van het sarcoom. In de literatuur wordt evenwel niet altijd eenduidig aangegeven wat exact onder 'ruim' wordt verstaan. Rydholm (1991) en Baldini (1999) geven aan dat na een (marginale) resectie met een marge van 2 cm door ervaren oncologisch chirurgen de kans op een lokaal recidief klein is als de minimale marge bij PA > 1 cm bedraagt. Er wordt met name bij oppervlakkig gelegen en ruim verwijderde sarcomen wel gesteld dat kan worden afgezien van adjuvante bestraling, wanneer als gevolg van de radiotherapie functiebeperkende morbiditeit zou kunnen optreden. Een kleine retrospectieve serie geeft aan dat zowel voor hoog- als voor laaggradige tumoren de kans op een lokaal recidief in deze gevallen kleiner is dan 10% [Rydholm, 1991]. Gerrand (2000) toont in een retrospectieve studie aan dat een geplande niet-ruime resectie ten gevolge van de nabijheid van kritische structuren, zoals zenuwen, bloedvaten of bot, gevolgd door radiotherapie (66 Gy), niet leidt tot een verhoogde kans op lokaal recidief. De criteria voor een ruime re-resectie worden door Gibbs (1997) beschreven. Zij geven aan dat na eerdere resectie van een subcutane tumor een re-resectie van > 3 cm huid met meenemen van littekens, hematomen en biopsiekanalen, resulteert in een goede lokale controle zonder postoperatieve radiotherapie. 'Spill' als enig criterium is een onduidelijk terug te vinden gegeven. Aangenomen mag worden dat tijdens het optreden hiervan zelden nog kan worden voldaan aan eerdergenoemde criteria.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie geïndiceerd is, bij een resectiemarge kleiner dan 1 cm (na fixatie), na een geplande niet-ruime resectie, of na een R1 resectie van het oorspronkelijke operatiegebied.

[Niveau 3](#)

Er zijn aanwijzingen dat bij ruim verwijderde wekedelensarcomen (met name bij oppervlakkig gelegen tumoren) van postoperatieve radiotherapie afgezien kan worden ten gunste van een verminderde kans op morbiditeit.

[Niveau 3](#)

Histologie en indicatie voor radiotherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert radiotherapie (onafhankelijk van gradering) in ieder geval toe te passen:

- bij een resectiemarge kleiner dan 1 cm (na fixatie),
- na geplande niet-ruime resectie;
- na een R1 resectie van het oorspronkelijke operatiegebied

Behalve voor tumoren uitgaande van zowel de funiculus spermaticus als het retroperitoneum kan bij atypische lipomateuze tumoren volstaan worden met een resectie met een marge van < 2cm.

Literatuurbespreking:

Hier wordt nader ingegaan op de vraag in hoeverre de maligniteitsgraad of tumortype invloed heeft op de indicatie voor radiotherapie. In het eerdergenoemde prospectieve gerandomiseerde onderzoek van Yang werd, zowel voor laag- als voor hooggradige sarcomen, voordeel aangetoond van postoperatieve uitwendige radiotherapie [Yang, 1998]. Voor atypische lipomateuze tumoren in de extremiteiten wordt een uitzondering gemaakt en wordt volstaan met een resectie met een marge van minder dan 2 cm zonder aanvullende radiotherapie (zie [bijlage 7](#)) [Lucas, 1994; Sommerville, 2005]. Bij atypische lipomateuze tumoren retroperitoneaal of in de funiculus spermaticus kan er een indicatie voor radiotherapie zijn gezien de hoge kans op lokaal recidief [Ballo, 2007]. Er is in de literatuur geen eenduidigheid over de voorspellende waarde van de maligniteitsgraad voor het optreden van een lokaal recidief. In meerdere retrospectieve series lijkt de maligniteitsgraad een ongunstige prognostische factor te zijn voor het optreden van een lokaal recidief [Keus, 1994¹³⁷; Jebesen, 2008]. Deze bevindingen worden echter in een grote serie van ruim 1.000 patiënten uit één instituut niet bevestigd [Pisters, 1996]. Uit een recente grote registratie studie over de periode 1988-2005, de SEER database, blijkt dat met name bij de hooggradige tumoren sprake is van een betere overleving als adjuvante radiotherapie werd toegepast, de driejaars overall-survival bedroeg 73% voor de bestraalde patiënten tegenover 63% voor de niet bestraalde groep. Bij laaggradige tumoren wordt dit effect niet aangetoond, al waren er ook minder lokale recidieven in de bestraalde groep, 4% tegenover 31% [Koshy, 2009].

Conclusies:

Het is aannemelijk dat de maligniteitsgraad als enig argument, geen criterium is voor het stellen van de indicatie postoperatieve radiotherapie.

[Niveau 2](#) Er zijn aanwijzingen dat, zowel bij hoog- als bij laaggradige tumoren, postoperatieve uitwendige radiotherapie leidt tot een significante reductie van de kans op het optreden van een lokaal recidief na chirurgie. Bij atypische lipomateuze tumoren kan volstaan worden met een resectie met een marge van <2cm, behalve wanneer zij uitgaan van de funiculus spermaticus of het retroperitoneum; in die gevallen kan er een indicatie voor adjuvante radiotherapie bestaan.

[Niveau 2](#) Er zijn aanwijzingen dat bij hooggradige sarcomen de overleving wordt verbeterd na postoperatieve radiotherapie.

[Niveau 3](#): B Koshy, 2008

Brachytherapie

Literatuurbespreking:

In Nederland wordt brachytherapie bij de sarcoom behandeling niet meer routinematig toegepast. Er is geen gerandomiseerd onderzoek naar de waarde van brachytherapie vergeleken met uitwendige radiotherapie, zowel wat betreft de locale controle als de morbiditeit. Indien verwacht wordt dat een

resectie een R1 resectie wordt en uitgebreidere chirurgie niet mogelijk is zou brachytherapie nog kunnen worden overwogen. In het algemeen is bij de toepassing van brachytherapie uitgebreide expertise vereist.

Radiotherapie bij een recidief

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert dat radiotherapie na resectie van een recidief gegeven moet worden tenzij de patholoog met zekerheid heeft kunnen bevestigen dat de re-resectie een R0 resectie was.

Literatuurbespreking:

Redactionele update tot eind 2010

Het optreden van een geïsoleerd lokaal recidief na lokale resectie is een prognostisch slecht teken [Lewis, 1997]. Een lokaal recidief wordt (zo mogelijk) chirurgisch behandeld. Catton et al [1996] laten zien dat in geselecteerde gevallen na een gecombineerde chirurgisch radiotherapeutische behandeling, een herhaalde gecombineerde behandeling mogelijk is. De toxiciteit kan fors zijn [Sadoski, 1993; Torres, 2007]. In het algemeen wordt aangegeven dat postoperatieve radiotherapie na resectie van een lokaal recidief geïndiceerd is, als niet eerder bestraald is. Na een R0 resectie van een recidief kan de postoperatieve radiotherapie wellicht worden weggelaten [Catton, 1996; Sadoski, 1993]. Adequate beoordeling door de patholoog van de marges rond de tumor is na resectie van een lokaal recidief onontbeerlijk. Dit is echter door de effecten van de eerdere behandeling vaak niet goed mogelijk.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie geïndiceerd is na resectie van een lokaal recidief tenzij de patholoog met zekerheid kan bevestigen dat een R0 resectie is uitgevoerd.

[Niveau 3](#)

Doelgebied voor postoperatieve radiotherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de keuze van het doelgebied voor radiotherapie kan worden vastgesteld aan de hand van de volgende principes:

Bij pre-operatieve bestraling wordt de tumor, zoals afgebeeld op MRI, inclusief eventueel oedeem aangegeven als Gross Tumour Volume (GTV). Het Clinical Target Volume (CTV) is het GTV met een marge van 3,5 cm in de lengterichting beiderzijds en 1-1,5 cm in transversale richting. Hierbij wordt rekening gehouden met anatomische grenzen. Het Planning Target Volume (PTV) omvat het CTV met 0,7-1 cm.

Bij post-operatieve radiotherapie wordt het CTV bepaald op basis van pre-operatieve MRI en de chirurgische en pathologische gegevens. Het operatieterrain, zoals met clips gemarkeerd, wordt als CTV bestraald met een marge in de lengterichting van 3 cm en in de transversale richting met 1,5 cm. Wederom wordt hier rekening gehouden met anatomische grenzen. Het PTV omvat het CTV met 1 cm.

Voor het CTV boost wordt de lengte bepaald aan de hand van de pre-operatieve MRI. Op de tumoruitbreiding in de lengterichting wordt proximaal en distaal 2 cm marge genomen en 1-1,5 cm in transversale richting. Voor het PTV wordt 1 cm alzijdig gehanteerd.

Literatuurbespreking:

De bestralingsmarges na R0 resectie zijn afhankelijk van de lokalisatie en uitbreiding van de tumor. Bot, interossale membranen en fascia kunnen veelal beschouwd worden als natuurlijke barrières. De bestralingsmarges zijn ook afhankelijk van de chirurgische activiteiten. Er is een kleine retrospectieve studie die een slechtere lokale controle laat zien, indien de bestralingsmarges < 5 cm zijn [Mundt, 1995]. De lokale controle is bij kleine velden 30% versus 93% voor grote velden. Er is geen gerandomiseerd

onderzoek, waaruit conclusies over optimale marges kunnen worden getrokken.

Conclusies:

Er is slechts minimaal bewijs dat een klein bestralingsveld (< 5 cm rondom de chirurgische marges) een minder goede lokale controle bewerkstelligt.

[Niveau 3](#)

Overwegingen:

Het doelgebied voor postoperatieve radiotherapie omvat altijd het gehele oorspronkelijke tumorvolume, de mogelijke microscopische uitbreiding. Om het doelgebied te kunnen vaststellen is het daarom noodzakelijk dat de radiotherapeut kan beschikken over een volledige beschrijving van de operatiebevindingen en het pathologische verslag. Ook moeten de preoperatief verrichte CT- en/of MRI-scan's beschikbaar zijn voor beoordeling door de radiotherapeut.

Uitgebreide ziekte

Literatuurbespreking:

Bij de plaatsbepaling van en de keuze voor een chemotherapieregime wordt vooralsnog geen rekening gehouden met het histologische type, met uitzondering van Ewing sarcomen/PNET en rhabdomyosarcomen (zie verderop in deze paragraaf), GIST (zie Stadiëring) en extra ossale osteosarcomen. Doxorubicine, ifosfamide, trabectedine en in mindere mate dacarbazine hebben een bewezen werkzaamheid als monotherapie bij het wekedelensarcoom.

De volgende onderwerpen komen bij uitgebreide ziekte aan de orde:

- [Neoadjuvante chemotherapie](#)
- [Adjuvante chemotherapie](#)
- [Gemetastaseerd wekedelensarcoom](#)
- [Reactie op chemotherapie](#)
- [Chemotherapie bij het Rhabdomyosarcoom en Ewing sarcoom/pNET](#)
- [Herstadiëring](#)

Neoadjuvante chemotherapie

Aanbevelingen:

Neoadjuvante chemotherapie bij resectabele wekedelensarcomen wordt niet aanbevolen, terwijl deze bij irresectabele wekedelensarcomen kan worden overwogen.

De werkgroep is van mening dat, indien preoperatieve chemotherapie wordt overwogen, verwijzing naar een centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is - altijd gewenst is.

Literatuurbespreking:

In 2001 publiceerde de EORTC langetermijngegevens van de enige gerandomiseerde studie (fase II) die wereldwijd is verricht naar de waarde van al of niet neo-adjuvante chemotherapie. Het chemotherapieregime bestond uit de combinatie doxorubicine/ifosfamide, in standaarddoseringen. Na een mediane follow-up van 7,3 jaar was er tussen de beide groepen geen verschil in vijfjaars ziektevrije overleving; respectievelijk 52% en 56% (met een foutmarge van 7%). Ook de vijfjaarsoverleving van de niet-chemotherapie groep (64%) verschilde niet van de wel-chemotherapiegroep (65%) [Gortzak, 2001¹⁰⁸]. De vraagstelling blijft echter actueel.

Conclusies:

De toegevoegde waarde van neoadjuvante chemotherapie bij resectabele wekedelensarcomen is tot op heden onvoldoende onderbouwd in de literatuur.

[Niveau 3](#): C [Gortzak, 2001¹⁰⁸]

Neoadjuvante chemotherapie bij irresectabele wekedelensarcomen kan worden overwogen, maar kan tot op heden onvoldoende met literatuur worden onderbouwd.

[Niveau 4](#): D Mening van de werkgroep

Overwegingen:

In een gerandomiseerde fase III studie resulteerde hyperthermie met systemische pre-operatieve combinatie chemotherapie in een voordeel in lokale ziektevrije overleving ten opzichte van chemotherapie alleen [Issels, 2010].

Adjuvante chemotherapie

Aanbevelingen:

Adjuvante chemotherapie dient aan patiënten met een wekedelensarcoom bij voorkeur alleen in studieverband gegeven te worden.

Literatuurbespreking:

In 1997 is een meta-analyse verschenen naar de waarde van adjuvante chemotherapie (doxorubicineregimes, standaarddoseringen) bij 1.568 patiënten in 14 trials met resectabele (niet-gemetastaseerde) wekedelensarcomen. Alle patiënten ondergingen chirurgische resectie en ongeveer de helft kreeg radiotherapie. De meta-analyse toont een significante verbetering voor de chemotherapiegroep in recidievrije overleving van 10% over 10 jaar (bij een mediane follow-up van 9,4 jaar). Zowel wat betreft lokaal recidief (winst 6%) als wat betreft metastasering op afstand (winst 10%) was er verbetering in de chemotherapiegroepen. Er was een trend tot een betere totale overleving met een winst van 4% over 10 jaar voor de totale chemotherapiegroep ($p=0,12$) [SMC, 1997]. Er was in deze meta-analyse geen specifieke aandacht voor 'kwaliteit van leven' en/of bijwerkingen. Op dit moment wordt in verschillende studies gekeken naar de waarde van meer dosisintensieve chemotherapieschema's. Een Italiaanse onderzoeksgroep heeft een gerandomiseerde studie naar het effect van een dosisintensief chemotherapie regime versus géén systemische behandeling bij hoogrisico sarcomen uitgevoerd. Na een mediane follow-up van 59 maanden werd in de chemotherapie-arm een verlenging gezien van de ziektevrije periode (48 maanden versus 16 maanden) en een verbetering van de overleving (75 versus 46 maanden) ($p=0,03$) [Frustaci, 2001⁹⁸]. De langetermijndata van deze studie zijn belangrijk voor de verdere beantwoording van dit probleem. In 2008 is een nieuwe meta-analyse verschenen waarin 4 nieuwe gerandomiseerde studies zijn opgenomen met nu in totaal 1953 patiënten [Pervaiz, 2008]. Deze ge-update meta-analyse bevestigt de marginale winst van chemotherapie die afgewogen moet worden tegen de geassocieerde toxiciteit.

Conclusies:

Het is aangetoond dat adjuvante chemotherapie bij patiënten met een hoogrisico wekedelensarcoom leidt tot minder lokale recidieven en verlenging van de ziektevrije periode, met een trend tot een betere overleving.

Niveau 2

Overwegingen:

Gezien de beperkingen van de eerdergenoemde meta-analyse, onder andere wat betreft de optimale dosering van de cytostatica in deze setting, dient adjuvante behandeling op dit moment alléén te worden toegepast in studieverband.

Gemetastaseerd wekedelensarcoom

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd om patiënten met een gemetastaseerde ziekte bij voorkeur in onderzoeksverband te behandelen, waarbij in ieder geval overleg met het centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is - dient plaats te vinden.

Literatuurbespreking:

Monotherapie bestaande uit doxorubicine of ifosfamide vormt de standaardtherapie in geval van gemetastaseerde ziekte. Voor doxorubicine is een dosis-responsrelatie aangetoond. Resultaten uit gerandomiseerd onderzoek naar het effect van verschillende doseringen doxorubicine, gegeven als monotherapie bij gemetastaseerd wekedelensarcoom, zijn echter niet beschikbaar. Gebaseerd op responspercentages van diverse fase II- en fase III-studies (waarbij monotherapie doxorubicine werd vergeleken met combinatietherapie) is de aanbevolen dosering doxorubicine 75 mg/m², eenmaal per drie weken [Sleijfer, 2005²²⁷]. Ook voor ifosfamide bestaat er een dosis-respons-effect. De optimale dosis en

het optimale schema van toediening van ifosfamide zijn op dit moment nog onderwerp van studie. De maximaal haalbare dosis ifosfamide is ongeveer 9 g/m², toegediend in een driewekelijks schema. Bijwerkingen die hierbij kunnen optreden bestaan onder andere uit nefrotoxiciteit en encefalopathie, zodat ifosfamide in deze dosering vooralsnog niet als standaardtherapie kan worden beschouwd. In bovenvermelde doseringen wordt met doxorubicine of ifosfamide, gegeven als monotherapie in de eerste lijn bij gemetastaseerde ziekte, een responspercentage van 20 tot 30% bereikt [Sleijfer, 2005²²⁷]. De mediane overleving is circa 1 jaar. Er zijn drie gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar die monotherapie doxorubicine vergelijken met combinatietherapie doxorubicine/ifosfamide. Twee goed uitgevoerde studies, door respectievelijk ECOG [Edmonson, 1993⁷⁰] en SWOG/CALGB [Antman, 1993⁷], toonden een statistisch significant hogere respons voor de combinatie doxorubicine/ifosfamide (circa 30 versus 20%), maar gaven geen verbetering in overleving [Edmonson, 1993⁷⁰; Antman, 1993⁷]. In de EORTC-studie [Santoro, 1995²¹³] vond men voor de combinatietherapie geen verbetering in respons, noch in overleving. In deze studie waren de doseringen ifosfamide en doxorubicine in de combinatiearm echter iets lager dan in de vorige twee studies. Hiermee kan gesteld worden dat combinatiechemotherapie in vergelijking met monotherapie geen winst in overleving oplevert, terwijl het wel meer bijwerkingen geeft [Edmonson, 1993⁷⁰; Antman, 1993⁷; Santoro, 1995²¹³]. De resultaten van de recent gesloten EORTC 62012 studie waarbij standaard doxorubicine vergeleken wordt met hoog gedoseerd, G-CSF ondersteund, combinatie chemotherapie doxorubicine en ifosfamide zullen een definitief antwoord gaan geven op de vraag of combinatiebehandeling de nieuwe standaard gaat worden. Recent is de DNA-minor groove binder trabectedine geregistreerd voor adriamycine en/of ifosfamide refractaire patiënten met gemetastaseerde wekedelensarcomen. Het heeft bewezen effectiviteit met name bij leiomyosarcomen en (vooral myxoïde) liposarcomen, maar ook responsen in andere wekedelensarcomen zoals synoviosarcomen zijn waargenomen [Demetri, 2009; Le Cesne, 2005; Yovine, 2004].

Conclusies:

Mono-chemotherapie voor gemetastaseerde wekedelensarcomen kan zinvol zijn.

Combinatietherapie resulteert in vergelijking met monotherapie niet in een langere overleving en is derhalve geen standaard behandeling.

Niveau 3: B Sleijfer, 2005²²⁷

Trabectedine heeft bewezen effectiviteit met name bij leiomyosarcomen en (vooral myxoïde) liposarcomen bij patiënten met gemetastaseerde wekedelensarcomen en adriamycine en/of ifosfamide resistentie.

Niveau 3

Overwegingen:

Gezien de beperkingen van bovengenoemde behandelingen voor patiënten met een gemetastaseerd wekedelensarcoom, dienen zij op dit moment bij voorkeur te worden toegepast in studieverband.

Reactie op chemotherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat histologische typering van toenemend belang is bij de keuze voor een bepaalde systemische behandeling van patiënten met een wekedelensarcoom. Ingevroren materiaal kan hierbij behulpzaam zijn.

Literatuurbespreking:

Is er een verband tussen het histologisch (sub)type van een wekedelensarcoom en de (te verwachten) reactie op de chemotherapie?

Er is een toenemend aantal aanwijzingen dat in de nabije toekomst de keuze voor een systemische therapie voor wekedelensarcomen mede bepaald zal worden door het histologische subtype of een tumorcelreceptor. In dit verband heeft de EORTC gekeken naar het histologische subtype in relatie tot de prognose (responspercentage, overleving) bij de eerstelijnsbehandeling met anthracyclines van voortgeschreden wekedelensarcomen. In univariate analyses werd een gunstige invloed gezien op de

respons bij het liposaroom, een lagere respons gezien bij het leiomyosaroom, een relatief gunstige overleving bij liposaroom en synoviaal sarcoom en een relatief slechtere overleving bij het ongedifferentieerd sarcoom [Van Glabbeke, 1999²⁶⁸]. Ook voor ifosfamide behandeling zijn er subtypes aantoonbaar met een betere response [Sleijfer, 2010]. In beide retrospectieve studies moeten we ons echter realiseren dat de pathologie review zeker niet volledig was.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat de reactie op (mono)chemotherapie deels afhankelijk is van het histologische type van een wekedelensarcoom.

Niveau 3

Overwegingen:

In de analyses, genoemd in bovenstaande EORTC-studie, waren in de groep van leiomyosarcomen óók tumoren opgenomen die naar huidige inzichten de diagnose gastro-intestinale stromatumor (GIST) zouden hebben gekregen (zie [Gastrointestinale Stroma Tumoren](#)). Gezien de aanwijzingen dat histologische typering en moleculaire karakteristieken toenemend belang gaan krijgen bij de keuze voor een bepaalde systemische therapie, is het wenselijk om tumormateriaal in te vriezen.

In 2008 is het middel trabectedine [Yondelis] door de EMEA goedgekeurd als weesgeneesmiddel voor adriamycine/ifosfamide refractaire patiënten of patiënten die niet in aanmerking komen voor deze middelen. Dit middel is vooral werkzaam gebleken in diverse fase II studies en compassionate use programma's bij liposarcomen en leiomyosarcomen en in het bijzonder bij myxoid liposarcomen, terwijl ook activiteit is geobserveerd bij andere subtypes zoals het synoviosarcoom [Casali, 2010; Fayette, 2010; Schöffski, 2007; Roylance, 2010; Brain, 2002; Demetri, 2002]. De werkzaamheid van trabectedine is bevestigd in een fase II studie waarbij het 24 uren infuus superieur bleek aan het 3-uren infuus (overall survival 13,9 versus 11,8 maanden), hoewel het 3 uren infuus ook effectiviteit liet zien ten opzichte van historische controles. Momenteel is trabectedine als weesgeneesmiddel in Nederland verkrijgbaar in een aantal academische centra in het kader van een doelmatigheidsonderzoek bij patiënten binnen de eerder gestelde indicatie. Daarnaast start binnenkort een EORTC studie die trabectedine in de eerste lijn vergelijkt met adriamycine.

Chemotherapie bij het rhabdomyosarcoom en Ewing/pNET

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat het embryonaal rhabdomyosarcoom en de Ewing sarcoom/PNET behandeld dienen te worden naar analogie van de behandeling van deze tumoren op de kindereleeftijd. Daarom dienen patiënten met deze sarcomen in een centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is - te worden behandeld, waar ook kinderoncologische expertise aanwezig is.

Literatuurbespreking:

Wat is de plaats van chemotherapie bij het rhabdomyosarcoom en de Ewing sarcoom/PNET?

Daar waar chemotherapie voor de meeste histologische subtypen van wekedelensarcomen leidt tot een responspercentage van 20 tot 30%, is het responspercentage op chemotherapie van rhabdomyosarcomen en Ewing sarcoom/PNET bij volwassenen meer dan 60% [Antman, 1998⁸; Baker, 2000¹¹].

Herstadiëring

Literatuurbespreking:

Indien besloten wordt de behandeling uit meerdere behandelingsmodaliteiten te laten bestaan kan het zinvol zijn het resultaat van de separate behandelingen na afloop daarvan te evalueren om zo nodig het vervolg plan aan te passen.

Follow-up en revalidatie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Radiologische evaluatie tijdens therapie](#)
- [Follow-up: detectie van \(latere\) metastasen](#)
- [Follow-up: detectie van recidief en late complicaties](#)
- [Samenvatting follow-up](#)
- [Revalidatie en fysiotherapie](#)

Radiologische evaluatie tijdens therapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening om vier maanden na resectie of stoppen van de radiotherapie een MRI te vervaardigen als uitgangsbild. Latere veranderingen kunnen dan gecorreleerd worden aan het uitgangsbild.

De werkgroep is van mening dat bij de detectie van een (lokaal) recidief beeldvorming alleen op indicatie (afwijkingen bij inspectie of palpatie) een rol speelt.

De werkgroep is van mening dat indien systemische of lokale chemotherapie (eventueel voorafgaand aan resectie) wordt gegeven, de lokale uitgangssituatie met MRI wordt vastgelegd. Dezelfde acquisitie dient herhaald te worden ter beoordeling van de tumorrespons.

Literatuurbespreking:

Het is aannemelijk gemaakt dat het beschikbaar zijn van een postoperatief uitgangsbild van belang is om eventuele (maligne) veranderingen te correleren met de klinische veranderingen [Davies, 1998⁵⁷]. Echografie is te weinig gevoelig om eenduidig uitspraken te doen over de aard van de veranderingen [Choi, 1991⁴¹; Woude, 1999²⁵⁹].

Er zijn geen studies beschikbaar, waaruit een eenduidig advies af te leiden is betreffende de rol van beeldvorming bij de detectie van een lokaal recidief na R0 resectie (of na een complete respons op chemotherapie). Er is daarom geen wetenschappelijk bewijs te geven over de vraag of beeldvorming de voorkeur heeft boven inspectie en palpatie. Bij klinische afwijkingen kan beeldvorming overwogen worden, waarbij meestal de voorkeur uitgaat naar MRI boven CT [Reuther, 1990²⁰⁷].

De respons op therapie (chemotherapie, bestraling) is alleen te beoordelen als een goed uitgangsbild beschikbaar is, dat eenduidig te reproduceren is.

Conclusies:

Het beschikbaar zijn van een postoperatief MRI uitgangsbild is van groot belang om bij klinische veranderingen gedurende follow-up eventuele (maligne) veranderingen te correleren met eerder MRI onderzoek.

[Niveau 4](#): D Mening van de werkgroep

Het is niet aangetoond dat enig (beeldvormend) onderzoek sensitiever is in het detecteren van een lokaal recidief na R0 resectie dan inspectie en palpatie.

[Niveau 4](#): D Mening van de werkgroep

Respons op preoperatieve therapie bij patiënten met een wekedelensarcoom in een extremiteit wordt beoordeeld door middel van MRI.

[Niveau 4](#): D Mening van de werkgroep

Follow-up: detectie van (latere) metastasen

Aanbevelingen:

De werkgroep beveelt alleen een X-Thorax aan in de follow-up.

Follow-up bij [GIST](#)

Follow-up bij lipotumoren: zie [bijlage 7](#)

Literatuurbespreking:

Het disseminatieonderzoek, ook tijdens de follow-up, is primair gericht op de detectie van longmetastasen (zie [Disseminatieonderzoek](#)) [Gardner, 1993¹⁰⁰]. Uit beperkt onderzoek naar de kosteneffectiviteit van een regelmatige X-thorax kan geen definitieve conclusie getrokken worden wat betreft het nut van regelmatige X-thorax en over het interval tussen de X-thorax [Mooney, 1999¹⁷⁹]. Het lijkt erop dat bij een groot interval (drie tot zes maanden) een CT van de thorax niet alle longmetastasen tijdig ontdekt. Kortere intervallen (enkele weken tot een tot twee maanden) lijken echter niet kosteneffectief [Beitler, 2000¹⁹].

Conclusies:

Er kan geen wetenschappelijk onderbouwde uitspraak gedaan worden over de beste intervallen en middelen voor beeldvormende diagnostiek in de follow-up.

[Niveau 4](#): D Mening van de werkgroep op basis van ESMO 2010

Follow-up: detectie van recidief en late complicaties

Literatuurbespreking:

Het herkennen van een locoregionaal recidief, afstandsmetastasen en korte en lange termijn complicaties is primair klinisch bepaald en dus afhankelijk van de klachten van de patiënt. Er zijn in dit opzicht geen algemeen geldende aanbevelingen te geven voor de beeldvormende diagnostiek.

Samenvatting follow-up

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een wekedelensarcoom de volgende gegevens onderzoeken in de follow-up uitgevoerd kunnen worden, hoewel hiervoor geen hoog level bewijs voorhanden is [ESMO, 2010]

Follow-up dient gericht te zijn op:

- controle (functie)herstel na behandeling
- herkennen van lokaal recidief
- herkennen van longmetastase(n)
- herkennen van late complicaties

Anamnese en lichamelijk onderzoek

- 1^e en 2^e jaar: iedere 4 maanden*
- 3^e, 4^e en 5^e jaar: iedere 6 maanden*
- 6^e-10^e jaar: 1 maal per jaar*

Beeldvormend onderzoek

X-thorax

- Graad I wekedelensarcoom: jaarlijks*
- Graad II wekedelensarcoom: bij iedere controle
- Graad III wekedelensarcoom: bij iedere controle

Indicaties voor CT of MRI

Oppervlakkige tumoren:

- Eenmalig MRI na 4 maanden* en daarna op indicatie

Diepe tumoren:

- Eenmalig MRI na 4 maanden* en op indicatie daarna jaarlijks*. Bij intrathoracale en intraabdominale lokalisatie heeft CT de voorkeur

Cave bij GIST:

- zie [GIST](#).

*) : tijd na beëindigen chirurgie en/of adjuvante behandeling

Literatuurbespreking:

Het follow-up schema van een wekedelensarcoom wordt bepaald door de gradering van de tumor en of er sprake is van een in opzet curatieve dan wel palliatieve behandeling. In het laatste geval staat de kwaliteit van leven centraal. Deze zorg, de wijze van follow-up c.q. nabehandeling zal in nauwe samenspraak met de overige behandelaars van het team (waaronder de huisarts) moeten worden vastgesteld in samenspraak met de patiënt en familie.

Na een curatieve chirurgische behandeling zal de follow-up in de regel worden bepaald door de gradering van de tumor (low grade versus high grade), de eventueel aanvullende behandeling en de mogelijkheden van vroegtijdige herkenning en behandeling van recidief en/of metastasen.

Omdat de behandeling van wekedelensarcoom meer en meer een multidisciplinaire aangelegenheid is geworden, is het niet noodzakelijk dat de patiënt door alle bij de behandeling betrokken specialisten wordt gecontroleerd. Bij voorkeur wordt de controle uitgevoerd door één specialist, de hoofdbehandelaar, of door maximaal twee specialisten.

Het merendeel van de recidieven, lokaal of op afstand, wordt door de patiënt zelf gemeld, vaak tussen de controles in. Follow-up is alleen geïndiceerd bij een in opzet curatieve behandeling, waar bij vroegtijdige detectie van complicaties, een recidief of van metastasen nog een (curatieve) behandelingsoptie aanwezig is. Hoewel de zin van nauwkeurige follow-up voor de meeste curatief behandelde wekedelensarcomen nooit is aangetoond, zou het echter kunnen bijdragen tot het welzijn van de patiënt. Een goede, gesloten follow-up geeft een goed inzicht in eigen chirurgisch handelen, en is daarmee een uitstekende chirurgische - en oncologische kwaliteitscontrole.

Revalidatie en fysiotherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de kans op het optreden van complicaties na gecombineerde chirurgisch-radiotherapeutische interventie verkleind zou kunnen worden door een zo zorgvuldig mogelijk gekozen bestralingstechniek die zoveel mogelijk van de gezonde weefsels spaart. De werkgroep is van mening dat langdurige oefentherapie een belangrijke bijdrage kan leveren aan het behoud van de functie van extremiteiten, na een gecombineerde behandeling van een wekedelensarcoom.

Literatuurbespreking:

Revalidatie voor mensen met kanker is gericht op het verbeteren van het functioneren en de kwaliteit van leven door het minimaliseren van de korte en lange termijn gevolgen van behandeling [richtlijn

oncologische revalidatie, 2011]. Bij ongeveer 50% van de patiënten die gecombineerde radiochirurgie (+/- chemotherapie) kreeg in verband met een wekedelensarcoom in een extremiteit, was sprake van functieverlies [Davis, 1999⁵⁹]. Het is het algemeen wel enigszins te voorspellen wie een hoge kans op – ernstig – functieverlies heeft na een chirurgische interventie (grote tumor, resectie van bot- of zenuwweefsel). Functieverlies heeft invloed op de kwaliteit van leven [Davis, 2000⁵⁸; Keus, 1994¹³⁷]. Veelal wordt na radiotherapie met hoge doses enige fibrose waargenomen alsmede verkleuring van de huid. Ernstige complicaties na radiotherapie kunnen zijn: bewegingsbeperking door fibrose van spieren en subcutane weefsels, ankylose van gewrichten, lymfoedeem en vasculaire insufficiëntie door vaatschade [Davis, 2000⁵⁸]. Na de primaire behandeling door middel van chirurgie, chemotherapie en/of radiotherapie zullen resterende problemen moeten ondervangen. Soms is het voldoende om het natuurlijke herstel af te wachten. Bij beperkte spierkracht en/of mobiliteit is het veelal verstandig een fysiotherapeut in te schakelen. Mochten de beperkingen definitief zijn, de gevolgen complex worden, of betreft het zowel fysieke als mentale problemen, dan kan de revalidatiearts in consult gevraagd worden. Deze heeft ook kennis van zaken van de prothesiologie en orthesiologie. Mocht voor de ingreep reeds worden verwacht dat er functionele beperkingen zullen optreden, is een pre-operatief consult door de revalidatiearts aanbevolen. Ook worden tot lange tijd na de behandeling pathologische fracturen gezien van in het bestraalde gebied gelegen bot. Een review [Davis, 1999⁵⁹] over dit onderwerp beschrijft 15 studies, meestal retrospectief, met verschillende radiotherapieschema's. De studies maakten geen gebruik van gestandaardiseerde, gevalideerde meetmethodes. Over het effect van fysiotherapie zijn echter geen wetenschappelijke gegevens beschikbaar. Echter een vroege betrokkenheid van de fysiotherapeut is gewenst met betrekking tot het beoordelen van functieverlies en functieherstel mogelijkheden. Tevens dient er aandacht te zijn voor mentale en fysieke problemen. Revalidatie voor mensen met kanker is gericht op het verbeteren van het functioneren en de kwaliteit van leven door het minimaliseren van de korte en lange termijn gevolgen. Daarvoor bestaat het revalidatieprogramma *Herstel en Balans* (www.herstellenbalans.nl) [van Weert, 2008²⁴⁰].

Conclusies:

Functieverlies is een prevalentie bijwerking van behandeling van een wekedelensarcoom van een extremiteit die invloed heeft op de kwaliteit van leven. Het fysiotherapie programma herstel en balans draagt bij tot een beter lichamelijk en psychosociaal functioneren.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Overwegingen:

Vanwege de hoge kans op functiebeperkingen na een gecombineerd chirurgisch-radiotherapeutische interventie voor een wekedelensarcoom in een extremiteit is het op basis van theoretische overwegingen volgens de werkgroep van belang dat een zorgvuldig gekozen bestralingsveld met aandacht voor het sparen van gezonde weefsels gekozen wordt.

Daarnaast is het van belang dat al tijdens de radiotherapie (na chirurgie) begonnen wordt met oefentherapie en dat deze oefentherapie één tot twee jaar na behandeling worden volgehouden. De oefentherapie, die gericht is op het op lengte houden van spieren en pezen en het functioneel herstel van het bewegingsapparaat wordt uitgevoerd onder leiding van een fysiotherapeut en bij voorkeur na consultatie van een revalidatiearts. Na radiotherapie van een extremiteit wordt tot ten minste één jaar daarna fysiotherapie voorgeschreven die gericht is op het voorkomen van contracturen. Er zijn, betreffende de diagnostiek en behandeling van lymfoedeem, een van de mogelijke gevolgen van (behandeling) van wekedelensarcomen, Nederlandse richtlijnen beschikbaar [IKMN, 2002¹⁹¹; Damstra, 2002⁵⁵].

Gastrointestinale Stroma Tumoren (GIST)

Literatuurbespreking:

Gastrointestinale stroma tumoren (GIST) zijn zeldzame niet-epitheliale mesenchymale tumoren van de tractus digestivus. Deze tumorcellen zijn meestal ontstaan als gevolg van een 'single-hit' C-kit of PDGFR α proto-oncogen mutatie in de mesenchymale stamcel van Cajal, waardoor een ongeremde groeistimulatie veroorzaakt wordt [Hirota, 1998]. De interstitiële cellen van Cajal zijn embryonale stamcellen die zich tot alle niet-epitheliale structuren van de darmwand kunnen ontwikkelen. Zij vormen bindweefsel /steuncellen, gladde spiercellen en ook de plexuscellen, die de motoriek van de darmwand aansturen (pacemakercellen van de darm) [Kindblom, 1998]. GIST kan langs de gehele tractus digestivus voorkomen, maar komt het meest frequent in maag en dunne darm voor [DeMatteo, 2000].

- Maag 50-60%
- Dunne darm 20-30%
- Rectum 10%
- Colon 5%
- Oesophagus 5%

In het verleden werden alle niet-epitheliale darmwandtumoren vaak geclassificeerd als leiomyomen of leiomyosarcomen, hoewel al heel lang bekend was dat de myogene component hier vaak ontbrak. Pas in de negentiger jaren werd de entiteit GIST als zodanig beter herkend. Dit nam pas echt een grote vlucht toen er medicijnen op de markt kwamen die specifiek bij deze tumoren werkzaam bleken [Demetri, 2002].

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Incidentie](#)
- [Diagnostiek](#)
- [Stadiëring](#)
- [Behandeling](#)
- [Response evaluatie](#)
- [Follow-up](#)

Incidentie

Literatuurbespreking:

GIST heeft een geschatte incidentie van 15 per miljoen per jaar [Nilsson, 2005]. Veel van deze tumoren, vooral als ze ≤ 2 cm in grootte zijn en zich in de wand van de slokdarm of duodenum bevinden, zijn een toevallsbevinding bij endoscopisch onderzoek voor niet-gerelateerde klachten of worden gevonden in de wand van dunne darm of maag tijdens een laparotomie [DeMatteo, 2000]. De klinische betekenis van het vinden van deze hele kleine vaak zeer langzaam groeiende tumoren blijft onduidelijk. Voor bij endoscopie gevonden kleine bij toeval gevonden afwijkingen, mits nog niet weggebiopteerd, wordt vaak als richtlijn gehanteerd door middel van endoechografie te vervolgen en bij groei te verwijderen. Tumoren vanaf 2 cm behoeven altijd verdere diagnostiek en behandeling [Fletcher, 2002⁹⁰; Casali 2009; NCCN, 2009].

Wanneer de tumor endoscopisch bereikbaar is, heeft transmurale biopsie van deze vaak submucosale tumoren de grote voorkeur. Biopsies van alleen de mucosa zijn onvoldoende. Echoendoscopie kan behulpzaam zijn bij het differentiëren tussen mucosale en submucosale tumoren en het nemen van biopsies vergemakkelijken. De standaard benadering van een rectale (of rectovaginale ruimte) nodule is biopsie/excisie na echografische beoordeling onafhankelijk van de tumor grootte, aangezien het vaker hoog risico GIST betreft [DeMatteo, 2008].

Indien een abdominale massa zich niet leent voor endoscopische of endoechografische diagnostiek, maar zich goed leent voor primaire resectie middels laparoscopie of laparotomie is dat de standaard benadering.

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Diagnostiek van GIST wordt besproken bij Pathologie > [Diagnostiek](#).

Stadiëring

Uitgangsvraag

Stadiëring GIST

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert om GIST ≥ 2 cm altijd te behandelen.

Vanwege het gevaar op intra-abdominale spill adviseert de werkgroep om indien mogelijk endoscopische biopsieën boven percutane biopten te verkiezen. Bij gemetastaseerde of vooralsnog inoperabele tumoren is het zo nodig verrichten van percutane biopten minder bezwaarlijk.

Voor beoordeling van een rectale GIST wordt een MRI van het bekken aanbevolen.

De werkgroep beveelt voor de stagering van GIST een CT thorax en abdomen (met intraveneus contrast) aan.

Indien bij een diagnostische laparoscopie vermoeden op een GIST ontstaat, dient conversie tot laparotomie sterk te worden overwogen om de kans op beschadiging en spill van tumor zo klein mogelijk te maken.

Literatuurbespreking:

Naast de primaire tumor diagnostiek is het van belang onderzoek te verrichten op de aanwezigheid van eventuele uitzaaiingen. Peritoneale metastasen en levermetastasen komen frequent voor, lymfkliermetastasen daarentegen uitermate zelden. Metastasen in longen en weke delen komen initieel zelden voor, maar een combinatie van GIST met long en wekedelentumoren wordt wel beschreven. Deze combinatie van een GIST van de maag, chondroom van de long en paraganglioom staan bekend als de trias van Carney. Zo wordt ook de combinatie van Neurofibromatosis type I (Ziekte van Von Recklinghausen) en GIST vaker gezien [Mussi, 2008].

Voor stadiëring van GIST is een CT thorax en abdomen met intraveneus contrast geïndiceerd. De stagering is voornamelijk gericht op het aantonen van peritoneale- en levermetastasen. MRI heeft de voorkeur voor peroperatieve stagering van rectale GIST [Casali, 2009].

De rol voor de PET scan bij GIST is nog niet uitgekristalliseerd. Indien neoadjuvante medicamenteuze behandeling of medicamenteuze behandeling voor gemetastaseerde ziekte wordt overwogen, kan een PET scan vlak voor de start en 1-4 weken na de start van de medicijnen een goede voorspelling geven van de te verwachten respons op de medicijnen [Holdsworth, 2007].

Conclusies:

- Er zijn aanwijzingen dat GIST ≥ 2 cm altijd behandeld dient te worden.
- Endoscopische biopsieën, indien mogelijk, hebben de voorkeur boven percutane biopten, vanwege het gevaar op intra-abdominale spill.
- Bij gemetastaseerde of vooralsnog inoperabele tumoren is het zonnodig verrichten van percutane biopten minder bezwaarlijk.
Voor beoordeling van een rectale GIST is een MRI van het bekken geïndiceerd.
- Voor de stagering van GIST is een CT thorax en abdomen (met intraveneus contrast) geïndiceerd.

Niveau 3: C Casali 2009, DeMatteo 2000, DeMatteo 2008, Fletcher 2002⁹⁰, Nilsson 2005

Overwegingen:

Indien bij een diagnostische laparoscopie vermoeden op een GIST ontstaat, dient, zeker als de tumor 5 cm of groter is, conversie tot laparotomie sterk te worden overwogen [Hohenberger, 2010]. Dit om de kans op beschadiging en spil van tumor - hetgeen leidt tot een verhoogde kans op recidief bij een laparoscopische poging tot biopsie/resectie - zo klein mogelijk te maken [Miettinen, 2006¹⁷⁵; DeMatteo, 2008; Hohenberger, 2010].

Behandeling

Literatuurbespreking:

GIST is een zeldzame ziekte en heeft van meet af aan een multidisciplinaire beoordeling en multidisciplinair gedragen behandeladvies, waarbij de bijdrage van de patholoog, radioloog, chirurg en medisch oncoloog onontbeerlijk is. Verwijzing van patiënten met GIST naar centra met expertise in wekedelentumoren en GIST is dan ook zonder meer aangewezen.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Gelocaliseerde ziekte](#)
- [Uitgebreide ziekte](#)

Gelocaliseerde ziekte

Uitgangsvraag

Standaardbehandeling van een gelocaliseerde, niet gemetastaseerde GIST?

Aanbevelingen:

Patiënten met een GIST tumor met meer dan 50% kans op metastasen dienen 3 jaar adjuvant met imatinib te worden behandeld.

Literatuurbespreking:

De standaardbehandeling van een gelocaliseerde, niet gemetastaseerde GIST is complete chirurgische verwijdering van de tumor [Casali, 2009; NCCN, 2009; Hohenberger, 2010]. Het meenemen van regionale niet verdachte lymfklieren is niet nodig of zinvol [Casali, 2009; NCCN, 2009]. Indien voor laparoscopische chirurgie wordt gekozen, dienen oncologisch chirurgische principes gevolgd te worden en rekening te worden gehouden met de kwetsbaarheid van de vaak met slechts een minimaal of geen pseudokapsel beklede tumoren. Juist bij grotere tumoren wordt laparoscopische resectie dan ook ontraden [Hohenberger 2010].

Een R0 resectie moet het doel zijn. Bij R1 resectie, kan een re-excisie zinvol zijn, mits het voor resttumor verdachte gebied kan worden teruggevonden en verwijderd zonder majeure functionele gevolgen [Casali, 2009; NCCN, 2009; Hohenberger, 2010]. Expertise in deze chirurgie is dan ook onmisbaar.

Neoadjuvante behandeling

Indien een R0 resectie door middel van primaire chirurgie niet haalbaar lijkt, wordt preoperatieve medicamenteuze behandeling met imatinib aanbevolen in een centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is [Casali, 2009; NCCN, 2009]. Dit kan ook overwogen worden als vermoed wordt dat een voorbehandeling de vaak kwetsbare bulky tumor kan inactiveren en het risico op kapselruptuur en dus spill daarmee kan worden verminderd. De maximaal bereikbare respons wordt meestal na 6-12 maanden bereikt, waarna resectie dient plaats te vinden.

Een mutatieanalyse upfront kan minder imatinib gevoelige GIST varianten selecteren en een rol spelen in de afweging al dan niet een voorbehandeling te geven met imatinib en voorkomen wordt dat chirurgie onnodig wordt uitgesteld bij niet responderende ziekte [Hohenberger, 2010].

Een PETscan of PET CT/MRI kan hier bijzonder nuttig zijn om snel het inductie effect van imatinib te monitoren [Holdsworth, 2007]. Een mutatieanalyse upfront kan minder imatinib gevoelige GIST varianten selecteren en een rol spelen in de afweging al dan niet een voorbehandeling te geven met imatinib en voorkomen wordt dat chirurgie onnodig wordt uitgesteld bij niet responderende ziekte.

Adjuvante behandeling

Het risico op een lokaal recidief of metastasen wordt door meerdere factoren bepaald (zie [Follow-up: detectie van \(latere\) metastasen](#)). Door de spectaculaire resultaten bij de behandeling van gemetastaseerde ziekte is ook de effectiviteit van adjuvante behandeling met imatinib aansluitend op een resectie bestudeerd. In één gerandomiseerde studie [DeMatteo, 2009], waarbij na resectie van een GIST van > 3 cm gedurende één jaar imatinib of een placebo werd gegeven, bleek een vroeg voordeel in de progressie vrije overleving te worden gezien, maar tot nu toe geen enkel effect op de overleving.

Op de ASCO 2011 is de Scandinavian Sarcoma Group XVIII [Joensuu, 2012²⁶⁹] gepresenteerd. In deze gerandomiseerde fase III studie bleek er een statistisch significante overlevingswinst bij patiënten die 3 jaar adjuvant met imatinib 400mg per dag werden behandeld ten opzichte van 1 jaar adjuvante behandeling. Bij patiënten met meer dan 50% kans op metastasen volgens een van de huidige beschikbare risicotabellen geldt dus het advies 3 jaar adjuvant te behandelen. Indien de patiënt neoadjuvante behandeling met imatinib heeft gehad dan wordt deze periode meegeteld in de totale duur van 3 jaar. Het advies is patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante behandeling te verwijzen naar een centrum voor mutatieanalyse en behandeling. Patiënten met imatinib resistente tumoren zoals een PDGFRA D842 V mutatie komen niet in aanmerking voor behandeling.

Conclusies:

- De primaire behandeling van niet gemetastaseerde GIST is complete chirurgische verwijdering.
- Neoadjuvante behandeling met een TKI kan bij locally advanced ziekte de resectabiliteit verbeteren.
- Adjuvante behandeling met imatinib kan bij high risk GIST het ziektevrije interval verlengen en de overall survival verbeteren.

[Niveau 4:](#) D Mening van de werkgroep op basis van ESMO 2010

Patiënten met een GIST tumor met meer dan 50% kans op metastasen die 3 jaar adjuvant met imatinib worden behandeld hebben een overlevingswinst ten opzichte van patiënten die 1 jaar behandeld worden. Bij neoadjuvante behandeling wordt deze periode meegeteld in de totale duur van 3 jaar..

[Niveau 1:](#) A1 Scandinavian Sarcoma Group XVII 2011²⁶⁹

Uitgebreide ziekte

Uitgangsvraag

Standaardbehandeling van patiënten met uitgebreide ziekte, GIST?

Aanbevelingen:

De werkgroep beveelt aan de waarde van chirurgisch resectie van residu ziekte na respons op medicamenteuze behandeling van gemetastaseerde ziekte bij voorkeur in studie verband toe te passen.

Juist ook voor deze GIST patiënten wordt verwijzing naar een centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is - sterk aanbevolen.

De werkgroep is van mening dat bij progressie onder imatinib of intolerantie voor imatinib, sunitinib als

standaard tweedelijns behandeling wordt aanbevolen.

Literatuurbespreking:

De standaard eerstelijns behandeling van locally advanced, niet (zinvol) resectabele of gemetastaseerde ziekte is imatinib. Dit is een tyrosine kinase remmer met een specifiek aangrijpingspunt op de C-kit en PDGFR α - receptoren, waar een puntmutatie tot ongeremde groeistimulatie aanleiding heeft gegeven. Ook patiënten bij wie tijdens laparotomie onverwacht sprake bleek van gemetastaseerde ziekten en bij wie alle metastatische deposities macroscopisch verwijderd zijn, wordt aanvullende behandeling met imatinib geadviseerd [Casali, 2009; NCCN, 2009].

De standaard dosis is 400 mg 1x daags, met als uitzondering GIST met een exon-9 mutatie. De behandeling dient voor onbepaalde tijd voortgezet te worden. Een Franse studie waarin imatinib in deze situatie na 1 jaar, na 3 jaar en na 5 jaar werd onderbroken, resulteerde in een snel recidief na het staken van de imatinib, met weer herstel na re-introductie van de imatinib [Blay, 2007; ASCO, 2010].

Hoewel imatinib door de meeste patiënten goed wordt verdragen kunnen zich soms bijwerkingen voordoen die tot dosis aanpassing of zelfs (tijdelijk)staken van de medicatie kunnen leiden.

Hoewel een aantal patiënten met imatinib nu al een aantal jaren in remissie zijn gebleven, wordt meestal na 24-30 maanden weer secundaire progressie van ziekte geconstateerd. Bij een exon-9 mutatie kan bij ophoging naar 800 mg alsnog hernieuwde respons optreden. Van belang is ook hier goed op de patiënt non-compliance t.a.v. het regelmatige innemen van de medicatie te letten alsook op interactie met andere medicatie.

Bij progressie onder imatinib of intolerantie voor imatinib wordt als standaard tweedelijns behandeling sunitinib geadviseerd [Demetri, 2006; Casali, 2009; NCCN, 2009]. Bij goede respons op imatinib of sunitinib kan worden overwogen, residu ziekte, bij voorkeur binnen studieverband en indien technisch compleet resectabel of althans lokaal behandelbaar, alsnog chirurgisch te behandelen [Raut, 2006; Gronchi, 2007; Hohenberger, 2006]. In een recent opgestarte EORTC studie (62063), wordt bestudeerd of een langduriger (ziektevrije) overleving kan worden aangetoond in een patiëntengroep, die naast continueren van de imatinib alleen (controle groep) tevens een secundaire chirurgische interventie krijgt (studie groep).

Voor patiënten met focale progressieve ziekte, kan chirurgische, locale behandeling een tijdelijk voordeel bieden [Raut, 2006; Gronchi, 2007; Rutkowski, 2007; DeMatteo, 2007]. Bij diffuse progressieve ziekte is er geen zinnige rol weggelegd voor salvage chirurgie, hoewel chirurgische interventie bij een calamiteits situatie altijd overwogen moet worden [Raut, 2006; DeMatteo, 2008; Mussi, 2010¹⁸²].

Indien geen andere tyrosine kinase remmer (TKI) voorhanden is, blijft het de vraag of imatinib of sunitinib volledig gestaakt moet worden bij progressie. De indruk bestaat dat de ziekte progressie bij volledig staken heftiger en sneller verloopt dan indien de TKI's gecontinueerd blijven, suggererend dat er blijkbaar nog vele tumorklonen zijn, die door de medicijnen onder controle gehouden worden. Behandeling met sorafenib was effectief in deze situatie in enkele fase II studies [Wiebe, 2008²⁵⁵; Reichardt, 2009]. Het verdient echter de voorkeur de patiënten met progressieve ziekte in studieverband te behandelen.

Conclusies:

Primair medicamenteuze behandeling met een TKI zoals imatinib is eerste keuze behandeling bij locally advanced en gemetastaseerde ziekte.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van NCCN 2009 en ESMO 2010

Gegeneraliseerd progressieve ziekte heeft geen baat van chirurgische debulking.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van ESMO 2010

Bij progressie onder imatinib of intolerantie voor imatinib wordt als standaard tweedelijns behandeling sunitinib geadviseerd.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van NCCN 2009 en ESMO 2010

Overwegingen:

Bij stabiele lokaal uitgebreide of gemetastaseerde ziekte of focaal progressieve gemetastaseerde ziekte zijn gunstige effecten van chirurgie op het ziekte vrije interval in diverse studies beschreven [Mussi, 2010¹⁸²].

Response evaluatie

Uitgangsvraag

Response evaluatie bij Gastrointestinale stroma tumoren (GIST)?

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de respons op de tumor grootte en tumor densiteit aan te tonen door middel van een CT scan met intraveneus contrast.

Bij de responsduur wordt geadviseerd tijd-tot-progressie te gebruiken en indien mogelijk gebruik te maken van de Choi criteria (afname in GIST grootte $\geq 10\%$ of afname in tumor densiteit op CT $\geq 15\%$) in plaats van respons volgens RECIST.

De werkgroep is van mening dat FDG-PET zinvol kan zijn in de response monitoring van GIST.

Literatuurbespreking:

Antitumor activiteit vertaalt zich bij de meeste patiënten vaak in diameterafname van de tumor of van de metastasen. Op CT scan kan bij uitstek bij behandeling met TKI's eerst een karakteristieke verandering gezien worden, waarbij de afwijkingen eerst hypodenser worden en een meer myxoid karakter krijgen. Zelfs als dit tot enige volumetoename leidt, kan dit toch een gunstige respons betekenen. Zo ook worden soms in eerste instantie niet goed zichtbare afwijkingen, door deze respons op behandeling beter zichtbaar, wat de suggestie van toename in het aantal metastasen kan geven. Deze radiologische veranderingen in grootte en/of tumordensiteit dienen te worden beschouwd als tumor respons [Casali, 2009; Choi, 2007; Benjamin, 2007]. Ook de afwezigheid van tumor progressie na maanden van behandeling wordt geduid als tumor respons.

Anderzijds betekent tumor progressie niet altijd dat er toename is in grootte, namelijk toename in densiteit van de tumor kan een indicatie zijn van tumor progressie. Een typisch patroon van progressie is "een nodule in een nodule", waarbij een deel van een responderende laesie hyperdens wordt [Choi, 2007; Benjamin, 2007].

FDG-PET scan is sensitief in het beoordelen van vroege tumor respons, en kan nuttig zijn in speciale gevallen met name wanneer vroege voorspelling van het effect van de behandeling noodzakelijk is (bijvoorbeeld preoperatieve cytoreductieve behandeling) [Holdsworth, 2007].

Indien reponse van belang is, zoals bij neoadjuvante behandeling, is het zinvol om bij GIST een uitgangs FDG-PET te doen om de FDG-aviditeit te bepalen. Indien de GIST FDG-avide is dan is de tumor vaak ook gevoelig voor behandeling met imatinib. FDG-PET respons monitoring is dan reeds mogelijk 24-48 uur na start van de behandeling. Progressieve ziekte op dag 8 van de behandeling correspondeert met non-respons op de FDG-PET 24-48 uur na start van therapie. De sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET om histopathologische respons te voorspellen is respectievelijk 100% en 71% versus een sensitiviteit van 25% indien respons monitoring op basis van RECIST plaats vindt. PET kan CT respons gemiddeld 7 weken vroeger voorspellen. De pre-therapie mate van FDG-aviditeit komt niet alleen goed overeen met de prognose, maar ook met mutatie analyse en voorspelling van respons op therapie. Metabole respons correspondeert tevens met tumor gerelateerde klachten en met progressie-vrije overleving. Respons monitoring met FDG-PET is ook mogelijk bij tweedelijnsbehandeling met sunitinib [Stroobants, 2003; Holdsworth, 2007; Prior, 2009; Evilevitch, 2008].

Conclusies:

Tumor grootte en tumor densiteit op CT scan met intraveneus contrast dienen als criteria voor tumor respons.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van ESMO 2010

Gemodificeerde respons criteria voor GIST (afname in GIST grootte $\geq 10\%$ of afname in tumor densiteit op CT $\geq 15\%$) correleren beter met tijd-tot-progressie dan respons volgens RECIST.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep op basis van ESMO 2010

FDG-PET kan zinvol zijn in de response monitoring van GIST

Niveau 3: C Stroobants 2003, Holdsworth 2007, Prior 2009, Evilevitch 2008

Follow-up

Literatuurbespreking:

Er zijn geen gepubliceerde data over het nut van follow-up, zeker niet bij een kleine beperkte en compleet verwijderde GIST. Recidieven van tumoren groter dan 2 cm komen vaak in het peritoneum of de lever voor en geven pas laat klachten. In het algemeen tonen hoog risico patiënten (gebaseerd op de Fletcher/Miettinen classificatie) een recidief of metastasen binnen 2-3 jaar, en laag risico patiënten later.

Een praktische (postoperatieve CT-abdomen) richtlijn kan zijn:

	eerste 2-3 jaar	3-5 jaar	5-10 jaar
Hoog en intermediair risico GIST	3-4 maandelijks	halfjaarlijks	jaarlijks
Laag risico GIST	halfjaarlijks		
Zeer laag risico GIST (kleine toevalsbevindingen)	follow-up is niet geïndiceerd		

Communicatie en organisatie van zorg

Uitgangsvraag

Communicatie en organisatie van zorg

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de door de werkgroep in samenwerking met het KWF opgestelde patiëntinformatiefolder voor patiënten met een wekedelensarcoom vroeg in het diagnostiektraject beschikbaar gesteld moet worden.

De werkgroep is van mening dat de diagnostiek van wekedelentumoren en de behandeling van wekedelensarcomen het best is gediend bij een multidisciplinair team werkzaam in een gespecialiseerd centrum waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is.

Literatuurbespreking:

Communicatie

Oncologische aandoeningen vormen een bedreiging voor de kwaliteit van leven. Communicatie met patiënten is belangrijk [Brown, 2000]. Communicatie tussen patiënt en behandelaar krijgt toenemende aandacht omdat een betere communicatie zou kunnen leiden tot een toename van patiënttevredenheid, maar ook omdat de patiënt duidelijker eisen stelt aan de communicatie [Fallowfield, 2002⁸²; Jenkins, 2002¹³⁴; Hulsman, 2002¹²⁷; Butow, 2002³⁵; Dowsett, 2000⁶⁸; Passik, 2000¹⁹⁶]. Verbetering van communicatie tussen patiënt en behandelaar is echter niet gemakkelijk te verbinden met een toename in patiënttevredenheid [Brown, 2000]. Goede aandacht voor de communicatie lijkt echter wel effectief te zijn voor het verkrijgen van toestemming van inclusie in gerandomiseerd onderzoek [Fleissig, 2001] en kan blijkbaar ook spreekuurtijdwinst opleveren [Brown, 2001³³]. Er bestaat discussie over de relatie van dokter-patiënt-communicatie met 'malpractice' claims [Levinson, 1997¹⁵⁸].

In recente jaren zijn vragenlijsten ontwikkeld die de belasting van het welbevinden van patiënten inventariseren op drie terreinen: fysiek, psychisch en maatschappelijk. Beantwoording van deze vragenlijst geeft een indicatie over de wenselijkheid van gerichte hulp, en kan de ervaren last voor de patiënt bespreekbaar maken tijdens het consult met de oncoloog [richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg, 2010].

Organisatie van zorg

In het algemeen wordt aangenomen dat door concentratie van zorg de efficiency van het zorgproces en de uitkomst van zorg positief worden beïnvloed. Of dat ook geldt voor de zorg voor de patiënt met een wekedelentumor in het algemeen, of dat subgroepen aanwijsbaar voordeel van concentratie hebben is onderzocht in een systematisch literatuur onderzoek.

In deze literatuursearch zijn 10 artikelen uit de laatste vijf jaar geselecteerd. Het betreft 7 retrospectieve cohortstudies of auditseries [Bhangu, 2004; Randall, 2004; Stiller, 2006; Gutierrez, 2007; Engström, 2008; Widhe 2009; Ray-Coquard, 2004], 1 systematic review [Perez Romasanta, 2008], 1 prospectieve auditstudie [Pollock, 2004] en 1 clinical trial [Johnson, 2008].

De systematic review includeert voornamelijk retrospectieve observationele studies, geen randomized clinical trials. Daar waar de praktijk wordt aangepast aan richtlijnen met daaraan gerelateerd vorming van referentie centra en verwijzing naar referentie centra, worden positieve effecten op outcome parameters van wekedelentumor behandeling gezien. Het formeren van referentiecentra leidt tot betere therapietrouw met richtlijnen die op zich dan tot een betere uitkomst van zorg zouden leiden.

In hoog volume centra of gespecialiseerde zorgcentra komt de geleverde zorg dichterbij de buurt van clinical practice guidelines [Bhangu, 2004; Stiller, 2006; Gutierrez, 2007; Widhe 2009; Ray-Coquard, 2004]. In hoog volumecentra of gespecialiseerde zorgcentra is de uitkomst van zorg op een aantal onderdelen beter: een groter deel van de patiënten ontving de per protocol geïndiceerde adjuvante radio- of chemotherapie, tevens werden minder amputaties uitgevoerd. Waar overleving werd geanalyseerd is er geen significant verschil aangetoond [Bhangu, 2004]. Behandeling in gespecialiseerde centra leidt echter tot een betere uitkomst van zorg, in termen van lokaal recidief [Engström, 2008] en vroeg post-operatieve mortaliteit [Gutierrez, 2007]. De beantwoording van de oorspronkelijk gestelde subvragen wordt daarmee irrelevant (zie [bijlage 15](#)).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat aandacht voor de communicatie met de patiënt zinvol is, tegemoetkomend aan de behoefte(n) van de patiënt.

Niveau 3

Normen voor goede communicatie in termen van patiënttevredenheid of andere uitkomsten zijn niet gemakkelijk te geven.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Het is aannemelijk dat concentreren van diagnostiek en behandeling van wekedelentumoren in hoog volume of gespecialiseerde centra frequenter leidt tot verlenen van zorg in overeenstemming met behandelrichtlijnen.

Niveau 2: B Bhangu 2004, Stiller 2006, Gutierrez 2007
C Widhe 2009, Ray-Coquard 2004

Het is niet aannemelijk dat concentreren van diagnostiek en behandeling van wekedelentumoren in hoog volume of gespecialiseerde centra leidt tot een betere overleving.

Niveau 3: B Bhangu 2004

De werkgroep is van mening dat elke wekedelentumor in principe multimodale behandeling sterk overwogen moet worden. Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van een multidisciplinair team om de selectie van die behandeling vorm te geven nodig is.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Overwegingen:

Communicatie

De werkgroep heeft in samenwerking met KWF Kankerbestrijding een patiëntenfolder opgesteld voor patiënten met een wekedelensarcoom. Naar de mening van de werkgroep voldoet deze folder 'Kanker van de weke delen' aan de behoefte aan informatie bij de patiënt [KWF Kankerbestrijding; Kanker van de wekedelen, 2011].

Organisatie van zorg

De vraag of in gespecialiseerde centra of hoog volume centra het gebruik van middelen in de diagnostiek en behandeling van wekedelentumoren efficiënter is en de zorg derhalve kosteneffectiever wordt verleend kan niet beantwoord worden. Voorts is onbeantwoord of voor wekedelentumoren niet eenzelfde observatie zou gelden als voor andere laag volume tumoren. Daarvan is immers beschreven dat concentratie van zorg wél leidt tot betere uitkomst van zorg. Goed prospectief (gerandomiseerd) onderzoek zal, gezien de kleine aantallen, wellicht nooit geleverd kunnen worden. Feit blijft dat wekedelentumoren frequent met meerdere modaliteiten worden behandeld. Multidisciplinair opstellen van zo'n multimodaal behandelplan is derhalve bij alle patiënten een noodzakelijkheid. De betrokken disciplines betreffen pathologen, radiologen, chirurgen, plastisch chirurgen, radiotherapeuten, medisch oncologen en verpleegkundigen. De beschikbaarheid van dedicated specialisten voor een dergelijk team is een natuurlijk selectie criterium voor het ontstaan van een referentiecentrum voor wekedelentumoren.

Implementatie

Literatuurbespreking:

Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt bij het ontwikkelen van de richtlijnen rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Hierbij wordt expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren, zoals de multidisciplinaire samenstelling van de werkgroep en het uitvoeren van een knelpuntenanalyse, zodat een richtlijn ontwikkeld wordt die antwoord geeft op vragen die in het veld leven.

De richtlijn wordt breed verspreid onder alle ziekenhuizen, wetenschappelijke- en beroepsverenigingen, regionale tumorwerkgroepen van het Integraal Kankercentrum Nederland en verschillende patiëntenverenigingen. De richtlijn is tenminste elektronisch beschikbaar op OncoLine (www.oncoline.nl/wekedelentumoren). Een samenvatting van de richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Ook in andere tijdschriften of bij bijvoorbeeld nascholingsbijeenkomsten kan de richtlijn onder de aandacht worden gebracht.

Ter bevordering van het gebruik van de richtlijn beveelt de werkgroep zowel de integrale kankercentra als de wetenschappelijke en beroepsverenigingen aan de richtlijn bij herhaling onder de aandacht te brengen van de leden. Eventuele knelpunten bij het gebruik van de richtlijn kunnen dan besproken worden en, waar opportuun, teruggekoppeld worden aan de NWWDT.

Medische professionaliteit kenmerkt zich door de vaardigheid om objectieve vakkennis toe te passen in concrete situaties, waarbij door een vertaalslag epidemiologische informatie, patiëntspecifieke gegevens en organisatorische (rand)voorwaarden geïntegreerd worden in het handelen. Verbetering van kwaliteit van zorg is alleen mogelijk door verbetering van genoemde vier dimensies (vakkennis, epidemiologische gegevens, patiëntgegevens en organisatorische aspecten) in een geïntegreerd systeem. Een richtlijn is een onderdeel in dit systeem, mits in praktijk gebracht, geïmplementeerd.

In het rapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn uit onderzoek gedestilleerde factoren beschreven en becommentarieerd die relevant zijn voor de implementatie van standaarden en richtlijnen [Hulscher, 2000¹²⁶; NHS, 1999¹⁸⁴]. Hier worden twee belangrijke bevindingen gedaan:

1. Richtlijnen die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden, blijken relatief succesvol. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en, na acceptatie, op de implementatie.
2. Ideale richtlijnen zijn verder: valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toe-pasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Ook is bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie is gevolgd, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en dat in de richtlijn, waar relevant, aandacht is geschonken aan patiënt- en maatschappelijk (bijvoorbeeld kosten, zorgorganisatorisch) perspectief naast het zorgverleners perspectief. Een expert valide instrument (AGREE-instrument) ter controle van deze laatstgenoemde items is beschikbaar [AGREE, 2001].

Conclusies:

Een richtlijn wordt een belangrijk instrument ter verbetering van de kwaliteit van zorg gevonden maar het effect ervan, gemeten op het niveau van implementatie (toepassing), is op dit moment nog niet mogelijk.

Niveau 3

Over de effectiviteit van een richtlijn, in het algemeen, gemeten op het niveau van de kwaliteit van zorg (patiëntniveau), kan geen betrouwbare uitspraak worden gedaan.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

De expertvalide kwaliteit van een richtlijn is evalueerbaar aan de hand van een norm (AGREE-norm), waarbij ervan wordt uitgegaan dat het voldoen aan deze norm de implementatie van de richtlijn bevordert en de kwaliteit van zorg verbetert.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Er bestaat expertconsensus over het feit dat in een goede richtlijn naast vakkennis ook epidemiologische gegevens, patiëntvisie en organisatorische aspecten besproken worden.

Niveau 4: D Mening van de werkgroep

Bijlagen

Literatuurbespreking:

- 1: Stroomdiagram
- 2: WHO 2002 Classification of soft tissue tumors
- 3: TNM 2010
- 4: MR protocol
- 5: Bestralingstechniek- en dosis bij wekedelentumoren in een extremititeit
- 6: Beschikbaarheid gegevens MDO
- 7: Lipotumoren
- 8: Phylloïdestumoren
- 9: Retroperitoneale sarcomen
- 10: Desmoid-type fibromatosis
- 11: Regionaal geïsoleerde perfusie
- 12: Metastasectomie
- 13: Evaluatie implementatie richtlijn 2003
- 14: Samenstelling werkgroep
- 15: Probleemomschrijving en uitgangsvragen
- 16: Wetenschappelijke onderbouwing en verantwoording

Referenties

0 - [Bogucki B](#)

Bogucki B, Neuhaus I, Hurst EA. Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Review of the Literature. *Dermatol Surg*. 2012 Jan 30. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02292.x

1 - [Abdel-dayem HM](#)

Abdel-dayem HM, et al. The role of nuclear medicine in primary bone and soft tissue tumors. [Semin Nucl Med 1997;27.4:355-63.](#)

2 - [Adler RS](#)

Adler RS, et al. Evaluation of soft-tissue masses using segmented color Doppler velocity images: preliminary observations: [Am J Roentgenol 1999;172.3:781-8.](#)

3 - [KWK Kankerbestrijding](#)

Afdeling Voorlichting en Begeleiding van de Nederlandse Kankerbestrijding/KWF; Kanker van de weke delen, augustus 2002; www.kankerbestrijding.nl.

4 - [Alvegard TA](#)

Alvegard TA, Berg NO. Histopathology Peer Review of High- Grade in Soft-Tissue Sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group Experience. [J Clin Oncol 1989;7:1845-52.](#)

5 - [Anderson MW](#)

Anderson MW. Compartmental anatomy: relevance to staging and biopsy of musculoskeletal tumors. [Am J Roentgenol 1999;173:1663-71.](#)

6 - [Antman K](#)

Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Kempf RA, Weiss RB, Clamon GH, et al. A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma. [Cancer 1998;82:1288-95.](#)

7 - [Antman K](#)

Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. [J Clin Oncol 1993;11:1276-85.](#)

8 - [Aoki J](#)

Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Ishijima H, et al. FDG PET of Primary Benign and Malignant Bone Tumors: Standardized Uptake Value in 52 Lesions. [Radiology 2001;219:774-7.](#)

9 - [Arbiser ZK](#)

Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW. Consultative (expert) second opinions in soft tissue pathology. Analysis of problem-prone diagnostic situations. [Am J Clin Pathol 2001 Oct;116\(4\):473-6.](#)

10 - [Arca MJ](#)

Arca MJ, et al. Diagnostic procedures and pretreatment evaluation of soft tissue sarcomas. [Semin Surg Oncol 1994;10.5:323-31.](#)

11 - [Baker KS](#)

Baker KS, Anderson JR, Link MP, Grier HE, Qualman SJ, Maurer HM, et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. [J Clin Oncol 2000;18:2427-34.](#)

12 - [Baker LH](#)

Baker LH, Benjamin RS. Histologic frequency of disseminated soft tissue sarcomas in adults. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1978;19:324.

13 - [Ball ABS](#)

Ball ABS, Casoni A, Watkins RM, Meirion Thomas J. Silicone implant to prevent visceral damage during

adjuvant radiotherapy for retroperitoneal sacroma. [Br J Radiol 1990;63:346-8.](#)

14 - [Ball ABS](#)

Ball ABS, Fisher C, Pittam M, Watkins RM, Westbury G. Diagnosis of Soft Tissue Tumours by Tru-Cut Biopsy. [Br J Surg 1990;77:756-8.](#)

15 - [Barrow BJ](#)

Barrow BJ, Janjan NA, Gutman H, Benjamin RS, Allen P, Romsdahl MM, et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast-a retrospective review of the M.D. Anderson experience. [Radiother Oncol 1999 Aug;52\(2\):173-8.](#)

16 - [Barth RJ Jr](#)

Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. [Breast Cancer Res Treat. 1999;57\(3\):291-295.](#)

17 - [Barth RJJ](#)

Barth RJJ, Merino MJ, Solomon D, Yang JC, Baker AR. A Prospective Study of the Value of Core Needle Biopsy and Fine Needle Aspiration in the Diagnosis of Soft Tissue Masses. [Surgery 1992;112:536-43.](#)

18 - [Bastiaannet E](#)

Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT, Vaalburg W, Hoekstra HJ. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. [Cancer Treat Rev. 2004 Feb;30\(1\):83-101.](#)

19 - [Beitler AL](#)

Beitler AL, Virgo KS, Johnson FE, Gibbs JF, Kraybill WG. Current follow-up strategies after potentially curative resection of extremity sarcomas: results of a survey of the members of the society of surgical oncology. [Cancer. 2000 Feb 15;88\(4\):777-85.](#)

20 - [Bellocq JP](#)

Bellocq JP, Magro G. Fibroepithelial tumors. In: Tavassoli FA, Devilee P, ed. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press;2003:99-103.

21 - [Benedikt RA](#)

Benedikt RA, et al. MRI of soft tissue masses: role of gadopentetate dimeglumine. [J Magn Reson Imaging 1994;4.3:485-90.](#)

22 - [Bennert KW](#)

Bennert KW, Abdul-Karim FW. Fine Needle Aspiration Cytology Vs. Needle Core Biopsy of Soft Tissue Tumors. A Comparison. [Acta Cytol 1994;38:381-4.](#)

23 - [Berquist TH](#)

Berquist TH, et al. Value of MRI in differentiating benign from malignant soft tissue masses: study of 95 lesions. [Am J Roentgenol 1990;155.6:1251-5.](#)

24 - [Bickels J](#)

Bickels J, Manusama ER, Gutman M, Eggermont AM, Kollender Y, Abu-Abid S, et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan for unresectable bone sarcomas of the lower extremity. [Eur J Surg Oncol 1999 Oct;25\(5\):509-14.](#)

25 - [Billingsley KG](#)

Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. [Ann Surg 1999 May;229\(5\):602-10; discussion 610-2.](#)

26 - [Blackmon SH](#)

Blackmon SH, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporciyan AA, Rice DC, Hofstetter W, Walsh GL, Benjamin R, Pollock R, Swisher SG, Mehran R. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. [Ann Thorac Surg. 2009 Sep;88\(3\):877-84; discussion 884-5.](#)

27 - Bloem JL

Bloem JL, Woude HJ van der, Geirnaerdt MJA, Hogendoorn PCW. Does MRI make a difference for patients with musculoskeletal sarcoma? [Br J Radiol 1997;70:327-37.](#)

28 - Borst Eilers E

Borst Eilers E. Ministerie VWS. Medische technologie assessment en doelmatigheid van zorg (brief). Rijswijk VWS, 1997;(CSZ/EZ-9748001).

29 - Brennan MF

Brennan MF, Casper ES, Harrison LB, et al. The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. [Ann Surg 1991;214:328-36.](#)

30 - Brennan MF

Brennan MF. The surgeon as a leader in cancer care: lessons learned from the study of soft tissue sarcoma. [J Am Coll Surg 1996 Jun;182\(6\):520-9.](#)

31 - Brooks AD

Brooks AD, Bowne WB, Delgado R, Leung DH, Woodruff J, Lewis JJ, et al. Soft tissue sarcomas of the groin: diagnosis, management, and prognosis. [J Am Coll Surg 2001 Aug;193\(2\):130-6.](#)

32 - Brown JB

Brown JB, Boles M, Mullooly JP, Levinson W. Effect of clinician communication skills training on patient satisfaction. A randomized, controlled trial. [Ann Intern Med 1999 Dec;7:131\(11\):822-9](#) Comment in: Ann Intern Med 1999 Dec 7;131(11):859-60. Ann Intern Med 2000 May 16;132(10):844.

33 - Brown RF

Brown RF, Butow PN, Dunn SM, Tattersall MH. Promoting patient participation and shortening cancer consultations: a randomised trial. [Br J Cancer 2001 Nov 2;85\(9\):1273-9.](#)

34 - Buetow PC

Buetow PC, et al. Radiologic appearance of intramuscular hemangioma with emphasis on MRI. [Am J Roentgenol 1990;154.3:563-7.](#)

35 - Butow PN

Butow PN, Brown RF, Cogar S, Tattersall MH, Dunn SM. Oncologists' reactions to cancer patients' verbal cues. [Psychooncology 2002 Jan-Feb;11\(1\):47-58.](#)

36 - Chaney AW

Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. [Cancer 2000 Oct 1;89\(7\):1502-11.](#)

37 - Chaney AW

Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK. Adjuvant radiotherapy for phyllodes tumor of breast. [Radiat Oncol Investig 1998;6\(6\):264-7.](#)

38 - Chang AE

Chang AE, et al. MRI vs Ct in the evaluation of soft tissue tumors of the extremities. [Ann Surg 1987;205.4:340-8.](#)

39 - Chen F

Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Significance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. [Eur J Surg Oncol. 2009 Jun;35\(6\):660-5. Epub 2008 Sep 6.](#)

40 - Cheng EY

Cheng EY, Springfield DS, Mankin HJ. Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastasis in patients with liposarcoma. [Cancer. 1995 Mar 1;75\(5\):1120-7.](#)

41 - Choi H

Choi H, et al. Soft tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for detection of local recurrence after surgery. [Am J Roentgenol 1991;157:353-8.](#)

42 - [Clasby R](#)

Clasby R, Tilling K, Smith MA, Fletcher CD. Variable management of soft tissue sarcoma. [Br J Surg 1997;84:1692-6.](#)

43 - [Enzinger FM](#)

Clinicopathological correlation in soft tissue sarcomas. Management of soft tissue and bone sarcomas. New York: Raven Press.

44 - [Coebergh JW](#)

Coebergh JW, Janssen-Heijnen M, Louwman M, Voogd A. Cancer incidence, care and survival in the South of the Netherlands 1955-1999. Eindhoven: IKZ; 2000 ISBN 90-5001-009-1.

45 - [Coebergh JWW](#)

Coebergh JWW, Dijck JAAM van, Janssen-Heijnen MLG, Visser O (eds.). Childhood Cancer in the Netherlands, 1989-1997. Utrecht: Dutch Association of Cancer registries; 2000 ISBN 90 72175 30-1.

46 - [Coindre JM](#)

Coindre JM, Bui NB, Bonichon F, De Mascarel I, Trojani M. Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. [Cancer 1988;1:2305-9.](#)

47 - [Coindre JM](#)

Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. [Cancer 2001;91:1914-26.](#)

48 - [Coindre JM](#)

Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouess J, Binh Bui N, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. [Cancer 1986;58:306-9.](#)

49 - [Cooper CS](#)

Cooper CS, Stratton MR. Soft tissue tumours; the genetic basis of development. [Carcinogenesis 1991;12:155-65.](#)

50 - [Costa J](#)

Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. [Cancer 1984;53:530-41.](#)

51 - [Crim JR](#)

Crim JR, et al. Diagnosis of soft-tissue masses with MRI: can benign masses be differentiated from malignant ones? [Radiology 1992;185.2:581-6.](#)

52 - [Dalen Th van](#)

Dalen Th van, Coebergh JWW, Casparie MK, Hoekstra HJ, Geel AN van, Coevorden F van, et al. Soft tissue sarcoma: the predominant primary malignancy in the retroperitoneum. [Sarcoma 2001;5:5-8.](#)

53 - [Dalen Th van](#)

Dalen Th van. Management of soft tissue sarcoma in the retroperitoneal space. Utrecht: Proefschrift Universiteit van Utrecht:2000.

54 - [Damron TA](#)

Damron TA. Distant soft tissue metastases: a series of 30 new patients and 91 cases from the literature. [Ann Surg Oncol 2000;7.7:526-34.](#)

55 - [Damstra Rj](#)

Damstra Rj, Indenbosch HJH, Kaandorp CJE, et al. CBO richtlijn -Lymfoedeem. ISBN: 90-76906-52-1; Van Zuiden Communications B.V. 2002.

56 - Datla GK

Datla GK, Varma. Optimal radiologic imaging of soft tissue sarcoma. [Seminars in surgical oncology 1999;17:2-10.](#)

57 - Davies AM

Davies AM, et al. Follow-up of musculoskeletal tumors: (1) Local recurrence. [Eur Radiol 1998;8.5:791-9.](#)

58 - Davis AM

Davis AM, Sennik S, Griffin AM, Wunder JS, O'Sullivan B, Catton CN, et al. Predictors of functional outcomes following limb salvage surgery for lower-extremity soft tissue sarcoma. [J Surg Oncol 2000 Apr;73\(4\):206-11.](#)

59 - Davis AM

Davis AM. Functional outcome in extremity soft tissue sarcoma. [Seminars in Radiation Oncology 1999;4:360-8.](#)

60 - De Schepper AM

De Schepper AM, et al. Statistical analysis of MRI parameters predicting malignancy in 141 soft tissue masses. [Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1992;156.6:587-91.](#)

61 - De Vreeze RD et al.

De Vreeze RD et al., Added Value of Molecular Biological Analysis in Diagnosis and Clinical Management of Liposarcoma: A 30-Year Single-Institution Experience [Ann Surg Oncol. 2010 Mar;17\(3\):686-93.](#)

62 - de Vreeze RS

de Vreeze RS, de Jong D, Nederlof PM, Ariaens A, Tielen IH, Frenken L, Haas RL, van Coevorden F Added Value of Molecular Biological Analysis in Diagnosis and Clinical Management of Liposarcoma: A 30-Year Single-Institution Experience. [Ann Surg Oncol. 2009 Nov 19](#)

63 - de Vreeze RS

de Vreeze RS, de Jong D, Tielen IH, Ruijter HJ, Nederlof PM, Haas RL, van Coevorden F. Primary retroperitoneal myxoid/round cell liposarcoma is a nonexisting disease: an immunohistochemical and molecular biological analysis. [Mod Pathol. 2009 Feb;22\(2\):223-31.](#)

64 - Demetri GD

Demetri GD, Pollock R, Baker L, Balcerzak S, Casper E, Conrad C, et al. NCCN sarcoma practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network. [Oncology \(Huntingt\) 1998 Jul;12\(7A\):183-218.](#)

65 - Dickinson FL

Dickinson FL, Harper WM, Finlay DB. Knee tumours-duration and nature of symptoms prior to investigation. [Br J Radiol 1997 Jun;70\(834\):635-7.](#)

66 - DM Parkin

DM Parkin, et al. Cancer Incidence in five continents, Volume VII, 1997. [IARC Scientific Publication;143](#):ISBN 92 832 2143 5.

67 - Doorn RC van

Doorn RC van, Gallee MP, Hart AA, Gortzak E, Rutgers EJ, Coevorden F van, et al. Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control. [Cancer 1994;73:637-42.](#)

68 - Dowsett SM

Dowsett SM, Saul JL, Butow PN, Dunn SM, Boyer MJ, Findlow R, et al. Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach. [Psychooncology 2000 Mar-Apr;9\(2\):147-56.](#)

69 - Eary JF

Eary JF, EU Conrad. Positron Emission Tomography in Grading Soft tissue Sarcomas. [Semin Musculoskelet Radiol 1999;3.2:135-8.](#)

70 - Edmonson JH

Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. [J Clin Oncol 1993;11:1269-75.](#)

71 - Eggermont AM

Eggermont AM, Hagen TL ten. Isolated limb perfusion for extremity soft-tissue sarcomas, in-transit metastases, and other unresectable tumors: credits, debits, and future perspectives. [Curr Oncol Rep 2001 Jul;3\(4\):359-67.](#) [Review].

72 - Eggermont AM

Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Lienard D, Kroon BB, Geel AN van, Hoekstra HJ, 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.](#)

73 - Eilber FR

Eilber FR, Huth JF, et al. Progress in the recognition and treatment of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70:2816-22.

74 - Enneking WF

Enneking WF. The staging system for benign and malignant tumors of the musculoskeletal system. In: *Clinical musculoskeletal pathology*, Editor Enneking W.F. Gainesville, Florida: University Press of Florida 1990;451-66.

75 - Enzinger F

Enzinger F.M. Clinicopathological correlation in soft tissue sarcomas. Management of soft tissue and bone sarcomas. New York: Raven Press.

76 - Enzinger FM

Enzinger FM, Weiss SW: *Soft tissue tumors* (ed 3). St.Louis, C.V.Mosby Co, 1995.

77 - Erleman R. Dynamic

Erleman R. Dynamic, Gadolinium enhanced MRI to monitor tumor response to chemotherapy. [Radiology 1993;186.3:904-5.](#)

78 - Esposito NN

Esposito NN, Mohan D, Brufsky A, et al. Phyllodes tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. [Arch Pathol Lab Med. 2006;130\(10\):1516-1521.](#)

79 - Estourgie SH

Estourgie SH, Nielsen GP, Ott MJ. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. [J Surg Oncol. 2002 Jun;80\(2\):89-93.](#)

80 - Evans HL

Evans HL, Soule EH, Winkelmann RK. Atypical lipoma, atypical intramuscular lipoma, and well differentiated retroperitoneal liposarcoma: a reappraisal of 30 cases formerly classified as well differentiated liposarcoma. [Cancer 1979; 43: 574-584.](#)

81 - Evans HL

Evans HL. Atypical lipomatous tumor, its variants, and its combined forms: a study of 61 cases, with a minimum follow-up of 10 years. [Am J Surg Pathol. 2007 Jan;31\(1\):1-14.](#)

82 - Fallowfield L

Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, Saul J, Duffy A, Eves R. Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. [Lancet 2002 Feb 23;359\(9307\):650-6.](#)

83 - Ferreiro JA

Ferreiro JA, Myers JL, Bostwick DG. Accuracy of frozen section diagnosis in surgical pathology: review of a 1-year experience with 24,880 cases at Mayo Clinic Rochester. [Mayo Clin Proc 1995;70:1137-41.](#)

84 - Fiore M

Fiore M, Rimareix F, Mariani L, Domont J, Collini P, Le Péchoux C, Casali PG, Le Cesne A, Gronchi A, Bonvalot S. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. [Ann Surg Oncol. 2009 Sep;16\(9\):2587-93.](#)

85 - Fisher LD

Fisher LD. Soft Tissue Sarcomas: diagnosis, classification and prognostic factors. [Br J Plast Surg 1996;49:27-33.](#)

86 - Fleissig A

Fleissig A, Jenkins V, Fallowfield L. Results of an intervention study to improve communication about randomised clinical trials of cancer therapy. [Eur J Cancer 2001 Feb;37\(3\):322-31](#) Comment in: [Eur J Cancer 2001 Feb;37\(3\):297-9.](#)

87 - Fleming JB

Fleming JB, et al. Utility of Chest Computed Tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas. [Cancer 2001 Aug 15;92\(4\):863-8.](#)

88 - Fletcher BD

Fletcher BD, et al. Dynamic MRI of musculoskeletal neoplasms. [Radiology 1996;200.3:869-72.](#)

89 - Fletcher BD

Fletcher BD, et al. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast enhanced MRI to monitor response to chemotherapy. [Radiology 1992;184.1:243-8.](#) Semin Musculoskelet Radiol

90 - Fletcher CDM

Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F eds. World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press 2002

91 - Fletcher CDM

Fletcher CDM, Kempson RL, Weiss SW. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. [Virchows Arch 1999;434:187-91.](#)

92 - Flugstad DL

Flugstad DL, Wilke CP, McNutt MA, Welk RA, Hart MJ, McQuinn WC. Importance of surgical resection in the successful management of soft tissue sarcoma. [Arch Surg 1999 Aug;134\(8\):856-61;](#) discussion 861-2.

93 - Fong Y

Fong Y, et al. Lymph node metastases from soft tissue sarcoma in adults: analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. [Ann Surg Oncol 1993;217:72-7.](#)

94 - Fornage BD

Fornage BD. Soft tissues masses: the underutilization of sonography. [Semin Musculoskelet Radiol 1999;3.2:115-33.](#)

95 - Frable WJ

Frable WJ. Pathological classification of soft tissue sarcomas. [Sem Surg Oncol 1994;10:332-9.](#)

96 - Fraser-Hill MA

Fraser-Hill MA, et al. Percutaneous needle biopsy of musculoskeletal lesions. 1: Effective accuracy and diagnostic utility. [Am J Roentgenol 1992;158.4:809-12.](#)

97 - Fraser-Hill MA

Fraser-Hill MA, et al. Percutaneous needle biopsy of musculoskeletal lesions. 2: cost-effectiveness. [Am J Roentgenol 1992;158.4:813-8.](#)

98 - Frustaci S

Frustaci S, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian Randomized Cooperative Trial. [J Clin Oncol 2001;19:1238-47.](#)

99 - Gadd MA

Gadd MA, et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. [Ann Surg Oncol 1993;218.6:705-12](#).

100 - Gardner TE

Gardner TE, et al. Diagnosis and management of distant recurrence in soft-tissue sarcomas. [Semin Urol Oncol 1993;20.5:456-61](#).

101 - Geel AN van

Geel AN van, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, Coevorden F van, Buesa JM, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. [Cancer 1996 Feb 15;77\(4\):675-82](#).

102 - Gephardt GN

Gephardt GN, Zarbo RJ. Interinstitutional comparison of frozen section consultations. A college of American Pathologists Q-Probes study of 90,538 cases in 461 institutions. [Arch Pathol Lab Med 1996;120:804-9](#).

103 - Gezondheidsraad

Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000;2000/18.

104 - Ginkel RJ van

Ginkel RJ van, Kole AC, Nieweg OE, Molenaar WM, Schraffordt Koops H, Vaalburg W, et al. L-[1-11C] tyrosine PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma and skin cancer. [J Nucl Med 1999;40:262-7](#).

105 - Glazer HS

Glazer HS, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MRI. [Radiology 1985;156.3:721-6](#).

106 - Golouh R

Golouh R, Bracko M. Accuracy of frozen section diagnosis in soft tissue tumors. [Mod Pathol 1990;3:729-33](#).

107 - Goodlad JR

Goodlad JR, Fletcher CD, Smith MA. Surgical resection of primary soft-tissue sarcoma. Incidence of residual tumour in 95 patients needing re-excision after local resection. [J Bone Joint Surg Br 1996 Jul;78\(4\):658-61](#). Comment in: [J Bone Joint Surg Br 1997 Jan;79\(1\):171-2](#).

108 - Gortzak E

Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, Coevorden F van, Geel AN van, et al. The E.O.R.T.C. Soft Tissue Bone Sarcoma Group and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group/Canadian Sarcoma Group. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma [Eur J Cancer 2001;37:1096-103](#).

109 - Greiner RH

Greiner RH, Munkel G, Blattmann H, Coray A, Kann R, Pedroni E, et al. Conformal radiotherapy for unresectable retroperitoneal soft tissue sarcoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;22:333-41](#).

110 - Guadagnolo BA

Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Patel SR, Lewis VO, Benjamin RS, Pollock RE. Excellent local control rates and distinctive patterns of failure in myxoid liposarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 1;70\(3\):760-5](#). Epub 2007 Sep 24.

111 - Guillou L

Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Binh Bui N, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the national cancer institute and French Federation of cancer centers sarcoma group grading systems in a population of

410 adult patients with soft tissue sarcoma. [J Clin Oncol 1997;15\(1\):350-62.](#)

112 - Gustafson P

Gustafson P, Dreinover KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. [Acta Orthop Scand 1994;65:47-50.](#)

113 - Gutman M

Gutman M, Inbar M, Lev-Shlush D, Abu-Abid S, Mozes M, Chaitchik S, et al. High dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in a >90% response rate and limb preservation. [Cancer 1997;Mar 15;79\(6\):1129-37.](#)

114 - Haas RL

Haas RL, Keus RB, Loftus BM, Rutgers EJ, Coevorden F van, Bartelink H. The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. Soft Tissue Tumours Working Group. [Eur J Cancer. 1997 Jun;33\(7\):1055-60.](#)

115 - Harris M

Harris M, Hartley AL, et al. Sarcomas in North West England: I. Histopathological peer review. [Br J Cancer 1991;64:315-20.](#)

116 - Harris M

Harris M, Hartley AL. Value of peer review of pathology in soft tissue sarcomas. [Cancer Treatment and Res 1997;91:1-8.](#)

117 - Hasegawa T

Hasegawa T, Yokoyama R, Lee YH, Shimoda T, Beppu Y, Hirohashi S. Prognostic Relevance of a Histological grading system using MIB-1 for Adult Soft Tissue Sarcoma. [Oncology 2000;58:66-74.](#)

118 - Hashimoto H

Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Prognostic Significance of Histologic Parameters of Soft Tissue Sarcoma. [Cancer 1992;70:2816-22.](#)

119 - Hermann G

Hermann G, et al. Tumour and tumour-like conditions of the soft tissues: MRI features differentiating benign from malignant masses. [Br J Radiol 1992;65:14-20.](#)

120 - Heslin MJ

Heslin MJ, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. [Ann Surg Oncol 1997;4.5:425-31.](#)

121 - Hoekstra HJ

Hoekstra HJ. Extremity perfusion for sarcoma. [Surg Oncol Clin N Am. 2008 Oct;17\(4\):805-24, ix.](#)

122 - Hornick JL

Hornick JL, Bosenberg MW, Mentzel T, McMenamin ME, Oliveira AM, Fletcher CD. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. [Am J Surg Pathol. 2004 Oct;28\(10\):1257-67.](#)

123 - Hosono M

Hosono M, Kobayashi H, Fujimoto R et al. Septum-like structures in lipoma and liposarcoma: MR imaging and pathologic correlation. [Skeletal Radiology 1997;26:150-154](#)

124 - Hovius SE

Hovius SE, et al. The diagnostic value of MRI in combination with angiography in patients with vascular malformations: a prospective study. [Ann Plast Surg 1996;37.3:278-85.](#)

125 - Howanitz PJ

Howanitz PJ, Hoffman GG, Zarbo RJ. The accuracy of frozen-section diagnoses in 34 hospitals. [Arch Pathol Lab Med 1990;114:355-9.](#)

126 - Hulscher M

Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit;2000.

127 - Hulsman RL

Hulsman RL, Ros WJ, Winnubst JA, Bensing JM. The effectiveness of a computer-assisted instruction programme on communication skills of medical specialists in oncology. [Med Educ 2002 Feb;36\(2\):125-34.](#)

128 - Huth JF

Huth JF, et al. Patterns of metastatic spread following resection of extremity soft tissue sarcomas and strategies for treatment. [Surg Onc 1988;4:20-6.](#)

129 - Issakov J

Issakov J, Merimsky O, Gutman M, Kollender Y, Lev-Chelouche D, Abu-Abid S, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan in advanced soft-tissue sarcomas: histopathological considerations. [Ann Surg Oncol 2000 Mar;7\(2\):155-9.](#)

130 - Iwamoto Y

Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of soft tissue tumors. [J Orthop Sci 1999;4.1:54-65.](#)

131 - Jacques DP

Jacques DP, et al. Hepatic metastases from soft-tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1995;221.4:392-7.

132 - Jager PL

Jager PL. Routine bone scintigraphy in primary staging of soft tissue sarcoma: is it worthwhile? [Cancer 2000;89:1726-31.](#)

133 - Jelinek JS

Jelinek JS, Kransdorf MJ, Shmookler BM et al. Liposarcoma of the extremities: MR and CT findings in the histologic subtypes. [Radiology 1993;186:455-459.](#)

134 - Jenkins V

Jenkins V, Fallowfield L. Can communication skills training alter physicians' beliefs and behavior in clinics? [J Clin Oncol 2002 Feb 1;20\(3\):765-9.](#)

135 - Kandel RA

Kandel RA, Bell RS, Wunder JS, et al. Comparison between a 2- and 3-grade System in Predicting Metastatic-Free Survival in Extremity Soft Tissue Sarcoma [J SurgOncol1999;72:77-82.](#)

136 - Karakousis CP

Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL. Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical technique? [Eur J Surg Oncol 1995;21:617-22.](#)

137 - Keus RD

Keus RD, Rutgers EJ, Ho GH, et al. Limb-sparing therapy of extremity soft tissue sarcomas: treatment outcome and long-term functional results. [Eur J Cancer 1994;30A:1459-63.](#)

138 - Kilpatrick S

Kilpatrick S, Cappellari J, Bos G, Gold S, Ward W. Is fine-needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma? Experience with 140 patients. [Am J Clin Pathol 2001 Jan;115\(1\):59-68.](#)

139 - Kilpatrick SE

Kilpatrick SE, et al. Soft tissue sarcomas: the usefulness and limitations of fine-needle aspiration biopsy. [Am J Clin Pathol 1998;110.1:50-68.](#)

140 - Kim CJ

Kim CJ, Puleo C, Letson GD, Reintgen D. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity sarcomas. [Cancer Control 2001 May-Jun;8\(3\):269-73.](#)

141 - Kissin MW

Kissin MW, Fisher C, Carter RL, Horton LW, Westbury G. Value of Tru-Cut Biopsy in the Diagnosis of Soft Tissue Tumours. [Br J Surg 1986;73:742-4.](#)

142 - Ki-Sun Sung

Ki-Sun Sung & Sung-Wook Seo & Min-Soo Shon The diagnostic value of needle biopsy for musculoskeletal lesions. [International Orthopaedics \(SICOT\) \(2009\) 33:1701-1706](#)

143 - Klein EA

Klein EA, Stroom SB, Novick AC. Intraoperative consultation for the retroperitoneum and adrenal glands. [Urol Clin North Am 1985 Aug;12\(3\):411-21.](#)

144 - Kole AC

Kole AC, Plaat BE, Hoekstra HJ, Vaalburg W, Molenaar WM. PET with 18FDG and with L-1-[11C] tyrosine in relation to the histopathology of soft tissue tumors before and after therapy. [J Nucl Med 1999;40:381-6.](#)

145 - Komdeur R

Komdeur R, Plaat BE, Hoekstra HJ, Molenaar WM, Hollema H, Berg E van den, et al. Expression of P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein 1, and lung resistance-related protein in human soft tissue sarcomas before and after hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. [Cancer 2001 May 15;91\(10\):1940-8.](#)

146 - Komenaka IK

Komenaka IK, El-Tamer M, Pile-Spellman E, et al. Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. [Arch Surg. 2003;138:987-90.](#)

147 - Kransdorf MJ

Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of soft tissue tumors. Philadelphia: Saunders; 1997.

148 - Kransdorf MJ

Kransdorf MJ. Radiologic Evaluation of Soft-Tissue Masses: A Current Perspective. [Am J Roentgenol 2000;175:575-87.](#)

149 - Kransdorf MJ

Kransdorf MJ. The use of Gd in the MRI evaluation of soft tissue tumors. [Semin Ultrasound CT MR 1997;18:251-68.](#)

150 - Kroon HM

Kroon HM, et al. MRI of edema accompanying benign and malignant bone tumours. [Skeletal Radiol 1994;23.4:261-9.](#)

151 - Lagalla R

Lagalla R, et al. Color Doppler ultrasonography of soft-tissue masses. [Acta Radiol 1998;39.4:421-6.](#)

152 - Lang P

Lang P, et al. Musculoskeletal neoplasms: perineoplastic edema versus tumor on dynamic postcontrast MRI with spatial mapping of instantaneous enhancement rates. [Radiology 1995;197.3:831-9.](#)

153 - Laredo JD

Laredo JD. Percutaneous biopsy of soft tissue tumors. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999;3:101-3.

154 - Lawrence W Jr

Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. [Ann Surg 1987 Apr;205\(4\):349-59.](#)

155 - Lee FY

Lee FY, Mankin HJ, Fondren G, Gebhardt MC, Springfield DS, Rosenberg AE, et al. Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. [J Bone Joint Surg Am 1999 Mar;81\(3\):326-38.](#)

156 - Lev D

Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, Lazar AA, Patel SR, Benjamin RS, Pollock

RE. Optimizing treatment of desmoid tumors. [J Clin Oncol. 2007 May 1;25\(13\):1785-91.](#)

157 - [Levi F](#)

Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC. Descriptive epidemiology of soft tissue sarcoma in Vaud, Switzerland. [Eur J Cancer 1999;35:1711-6.](#)

158 - [Levinson W](#)

Levinson W, Roter DL, Mullooly JP, Dull VT, Frankel RM. Physician-patient communication. The relationship with malpractice claims among primary care physicians and surgeons. [JAMA 1997 Feb 19;277\(7\):553-9.](#)

159 - [Lewis AJ](#)

Lewis AJ, et al. Sarcoma metastatic to the brain. [Cancer 1988;61:593-601.](#)

160 - [Lewis JJ](#)

Lewis JJ, Leung D, Espat J, Woodruff JM, Brennan MF. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. [Ann Surg 2000 May;231\(5\):655-63.](#)

161 - [Lewis JJ](#)

Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma; analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. [Ann Surg 1998;3:355-65.](#)

162 - [Logan PM](#)

Logan PM, Connell DG, O'Connell JX, Munk PL, Janzen DL. Image-Guided Percutaneous Biopsy of Musculoskeletal Tumors: an Algorithm for Selection of Specific Biopsy. [Am J Roentgenol 1996;166:137-41.](#)

163 - [Low](#)

Low, et al. Extrahepatic abdominal imaging in patients with malignancy: comparison of MRI and hCt with subsequent surgical correlation. [Radiology 1999;210:625-32.](#)

164 - [Lucas JD](#)

Lucas JD, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. [J Bone Joint Surg Br 1998;80:441-7.](#)

165 - [Ma LD](#)

Ma LD, et al. Benign and malignant musculoskeletal masses: MRI differentiation with rim-to-center differential enhancement ratios. [Radiology 1997;1202.3:739-44.](#)

166 - [Ma LD](#)

Ma LD. Differentiation of benign and malignant musculoskeletal tumors; potential pitfalls with MRI. [Am J Roentgenol 1998;170:1251-8.](#)

167 - [Ma LD](#)

Ma LD. MRI of musculoskeletal tumors: skeletal and soft tissue masses; [review]. [Curr Probl Diagn Radiol 1999;28.2:29-62.](#)

168 - [Mai SK](#)

Mai SK, Vogenreiter G, Neff KW, Diehl S, Düber C, Wenz F. Solitary bone metastasis from myxoid liposarcoma. [Onkologie. 2003 Aug;26\(4\):341-3.](#)

169 - [Maniwa Y](#)

Maniwa Y, Kanki M, Okita Y. Importance of the control of lung recurrence soon after surgery of pulmonary metastases. [Am J Surg 2000 Feb;179\(2\):122-5.](#)

170 - [Mankin HJ](#)

Mankin HJ. The hazards of biopsy in patients with primary bone and soft tissue tumors. [J Bone and Joint surgery 1982;64:1121-7.](#)

171 - [Mann GB](#)

Mann GB, et al. Adults soft tissue sarcoma. [The Australian & New Zealand Journal of Surgery](#)

[1999;69.5:336-43.](#)

172 - Matthias HM

Matthias HM, Schwarzbach MD, Dimitrakopoulou-Strauss A, MD Frank Willeke, MD, Ulf Hinz, MSc, Ludwig G, et al. Clinical Value of [18-F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in Soft Tissue Sarcomas. [Annals of Surgery;231\(3\):380-6.](#)

173 - Meis-Kindblom JM

Meis-Kindblom JM, Bjerkehage B, et al. Morphologic review of 1000 soft tissue sarcomas from the Scandinavian Sarcoma Group (SSG) Register. [Acta Orthop Scand Suppl 1999;285\(70\):18-26.](#)

174 - Merk H

Merk H, et al. Ranking of sonography in differential diagnosis of soft tissue tumours. [Fortschr Rontg 1989;150:183-6.](#)

175 - Miettinen M

Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. [Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1466-78.](#)

176 - Moffat CJ

Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, et al. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. [Histopathology. 1995;27\(3\):205-218.](#)

177 - Molenaar WM

Molenaar WM, Plaat BEC, Berends ER, Meerman G.J te. Observer reliability in assessment of mitotic activity and MIB-1 determined proliferation rate in pediatric sarcomas, [Ann Diagn Pathol 2000;4:228-35.](#)

178 - Moley JF

Moley JF, Eberlein TJ. Soft tissue sarcomas, [Surgical Clinics Of North America. 2000 April;80\(2\):687-708.](#)

179 - Mooney MM

Mooney MM, et al. The cost-effectiveness of Cxr surveillance for high-grade soft tissue extremity sarcoma. Abstr. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18;427a.

180 - Moulton J

Moulton J. MRI of soft tissue masses: diagnostic efficacy and value in distinguishing between benign and malignant lesions. [Am J Roentgenol 1995;164:1191-9.](#)

181 - Murphey MD

Murphey MD, Arcara LK, Fanburg-Smith JF. From the archives of the AFIP. Imaging of musculoskeletal liposarcoma with radiologic-pathologic correlation. [Radiographics 2005;25:1371-1395.](#)

182 - Mussi C

Mussi C, Ronellenfisch U, Jakob J, Tamborini E, Reichardt P, Casali PG, Fiore M, Hohenberger P, Gronchi A. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? [Ann Oncol. 2010 Feb;21\(2\):403-8](#)

183 - Myhre-Jensen O

Myhre-Jensen O, Kaae S, Hjillund Madsen E, Sneppen O. Histopathological grading in soft-tissue tumours. Relation to survival in 261 surgically treated patients. [Acta Pathol Microbiol Scand 1983;Sect A:91145-50.](#)

184 - NHS

NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. Effect. Health Care;(feb)1999.

185 - Nieweg OE

Nieweg OE, Pruijm J, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM, Schraffordt Koops H, et al. Positron emission tomography with 18F-Fluorodeoxyglucose for soft tissue sarcoma. J Nucl Med 1996;37:257-61.

186 - Nijhuis PH

Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma-compliance with guidelines. [Cancer.](#)

[2001 Jun 1;91\(11\):2186-95.](#)

187 - Nijhuis PHA

Nijhuis PHA, Schaapveld M, et al. Epidemiological aspects of soft tissue sarcomas (STS). Consequences for the design of clinical STS trials. [Eur J Cancer 1999;35:1705-10.](#)

188 - Nuyttens JJ

Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR, Turrisi III, AT. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or Desmoid tumors. A comparative review of 22 articles. [Cancer 2000;88:1517-23.](#)

189 - Olieman AF

Olieman AF Schraffordt Koops H, Molenaar WM, Hoekstra HJ. Hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and Melphalan as palliative limb saving treatment with locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities with regional or distant metastases. Is it worthwhile? [Arch Orthop Trauma Surg 1998;118:70-4.](#)

190 - Olieman AF

Olieman AF, Pras E, Ginkel RJ van, Molenaar WM, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ. Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft tissue sarcoma. [Int J Radiat Oncol 1998;40:807-14.](#)

191 - Oncologieboek IKMN

Oncologieboek IKMN, deel II, Richtlijnen Palliatie van zorg, primaire zorg, januari 2002. Uitgave Integraal Kankercentrum MiddenNederland.

192 - Oneson RH

Oneson RH, Minke JA, Silverberg SG. Intraoperative pathologic consultation. An audit of 1,000 recent consecutive cases. [Am J Surg Pathol 1989;13:237-43.](#)

193 - Palmer H

Palmer H, Mukunyadzi P, Culbreth W, Thomas JR. Subgrouping and grading of soft-tissue sarcomas by fine-needle aspiration cytology: a histopathologic correlation study. [Diagn Cytopathol 2001 May;24\(5\):307-16.](#)

194 - Paltiel HJ

Paltiel HJ. Soft tissue vascular anomalies: Utility of US for diagnosis. [Radiology 2000;214:747-54.](#)

195 - Panzarella MJ

Panzarella MJ, Naqvi AH, Cohen HE, Damron TA. Predictive value of gadolinium enhancement in differentiating ALTWD liposarcomas from benign fatty tumors. [Skeletal Radiology 2005;34:272-278.](#)

196 - Passik SD

Passik SD, Kirsh KL. The importance of quality-of-life endpoints in clinical trials to the practicing oncologist. [Hematol Oncol Clin North Am 2000 Aug;14\(4\):877-86.](#)

197 - Patz EF

Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. [N Engl J Med 2000;343:1627-33.](#)

198 - Pearlstone DBP

Pearlstone DBP et al Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: Implications for staging and follow-up. [Cancer 1999; 85: 85-92](#)

199 - Petasnick JP

Petasnick JP, et al. Soft tissue masses of the locomotor system: comparison of Mr with Ct. [Radiology 1986;160.1:125-33.](#)

200 - Petterson H

Petterson H, et al. Primary musculoskeletal tumors: examination with MRI compared with conventional modalities. [Radiology 1987;164.1:237-41.](#)

201 - Pietruszka M

Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma Phyllodes: A clinicopathologic analysis of 42 cases. [Cancer 1978;41:1974-83.](#)

202 - Plaat B

Plaat B, Kole A, Mastik M, Hoekstra HJ, Molenaar WM, Vaalburg W. Protein synthesis rate measured with L-[1-11C] tyrosine positron emission tomography correlates with mitotic activity and MIB-1 antibody detected proliferation in human soft tissue sarcomas. [Eur J Nucl Med 1999;26:328-32.](#)

203 - Plaat BE

Plaat BE, Molenaar WM, Mastik MF, Koudstaal J, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ. Hyperthermic isolated limb perfusion with TNF- and melphalan in patients with locally advanced soft tissue sarcomas: therapy induced changes in proliferation and apoptosis. [Clin Cancer Res 1999;5:1650-7.](#)

204 - Pollock R

Pollock R, Brennan M, Lawrence W. Society of Surgical Oncology Practice guidelines: Soft tissue sarcoma surgical practice guidelines. [Oncology 1997;11:1327-32.](#)

205 - Presant CA

Presant CA, Russell WO, et al. Soft tissue and bone sarcoma histopathology peer review: the frequency of disagreement in diagnosis and the need for second pathology opinions. [J Clin Oncol 1986;4:1658-1661.](#)

206 - Rak KM

Rak KM, Yakes WF, Ray RL, et al. MR imaging of symptomatic peripheral vascular malformations. [Am J Roentgenol 1992;159\(1\):107-12.](#)

207 - Reuther G

Reuther G, et al. Detection of local recurrent disease in musculoskeletal tumors: MRI vs Ct. [Skeletal Radiol 1990;19,2:85-90.](#)

208 - Rogers C

Rogers C, Klatt EC, Chandrasoma P. Accuracy of frozen-section diagnosis in a teaching hospital. [Arch Pathol Lab Med 1987;111:514-7.](#)

209 - Rosenthal TC

Rosenthal TC, Kraybill W. Soft tissue sarcomas: integrating primary care recognition with tertiary care center treatment. [Am Fam Physician 1999 Aug;60\(2\):567-72.](#)

210 - Rougraff B

Rougraff B. The diagnosis and management of soft tissue sarcomas of the extremities in adults. [Curr Probl Cancer 1999;23,1:1-50.](#)

211 - Rydholm A

Rydholm A, Berg NO, Gullberg B, Persson BM, Thorngren KG. Prognosis for Soft-Tissue Sarcoma in the Locomotor System. [Acta path microbiol immunol scand 1984;Sect A 92:375-86.](#)

212 - Rydholm A

Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialized centres [editorial] [BMJ 1998;317:93-4.](#)

213 - Santoro A

Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. [J Clin Oncol 1995;13:1537-45.](#)

214 - Sarcoma Meta-analysis Collaboration.

Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. [Lancet 1997;350:1647-54.](#)

215 - Sawady J

Sawady J, Berner JJ, Siegler EE. Accuracy of and reasons for frozen sections: a correlative, retrospective study. [Hum Pathol 1988;19:1019-23.](#)

216 - Schepper AM de

Schepper AM de, editor Imaging of soft tissue tumors. Berlin: Springer; 1997.

217 - Schwartz HS

Schwartz HS, et al. Needle tract recurrence after closed biopsy for sarcoma: three cases and review of the literature. [Ann Surg Onc 1997;4.3:228-36.](#)

218 - Seynaeve C

Seynaeve C, Verweij J. High-dose chemotherapy in adult sarcomas: no standard yet. [Semin Oncol 1999;26:119-33.](#)

219 - Shapeero LG

Shapeero LG, Vanel D, Verstraete KL, Bloem JL. Dynamic contrast enhanced Mr imaging of soft tissue sarcomas. [Semin Musculoskelet Radiol 1999;3.2:101-13.](#)

220 - Shapeero LG

Shapeero LG, Vanel D. MRI in the follow-up evaluation of aggressive soft tissue tumors. [Semin Musculoskelet Radiol 1999;3.2:197-205.](#)

221 - Shapeero LG

Shapeero LG. An Algorithm for soft tissue tumors: current perspectives: [Semin Musculoskelet Radiol 1999;3.2:207.](#)

222 - Sheah K

Sheah K, Ouellette HA, Torriani M, Nielsen GP, Kattapuram S, Bredella MA Metastatic myxoid liposarcomas: imaging and histopathologic findings. [Skeletal Radiol. 2008 Mar;37\(3\):251-8.](#)

223 - Shiraki M

Shiraki M, Enterline HT, et al. Pathologic analysis of advanced soft tissue sarcomas, bone sarcomas and mesotheliomas. [Cancer 1989;64:484-90.](#)

224 - Sindelar WF

Sindelar WF, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. [Arch Surg 1993;128:402-10.](#)

225 - Sintzoff SA

Sintzoff SA, et al. Ultrasound evaluation of soft tissue tumors. [J Belg Radl 1992;75:276-80.](#)

226 - Skrzynski MC

Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. [J Bone Joint Surg Am 1996;78\(5\):644-9.](#)

227 - Sleijfer S

Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single-agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma can still be considered standard care. [Oncologist. 2005 Nov-Dec;10\(10\):833-41.](#)

228 - Spear MA

Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, Spiro IJ, Springfield DS, Gebhardt MC, et al. Individualizing management of aggressive fibromatosis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:637-45.](#)

229 - Sundaram M

Sundaram M. MRI of soft tissue tumors: an overview. [Semin Musculoskelet Radiol 1999;3.1:15-20.](#)

230 - Swan JS

Swan JS, et al. Musculoskeletal neoplasms: preoperative evaluation with MR-angiography. [Radiology 1995;194.2:519-24.](#)

231 - Taylor GA

Taylor GA, et al. Vascularity of tumors in children: evaluation with color Doppler imaging. [Am J Roentgenol 1991;157.6:1267-71.](#)

232 - Taylor JS

Taylor JS, et al. MRI of tumor microcirculation: promise for the new millennium. [J Magn Reson Imaging 1999;10.6:903-7.](#)

233 - Teo EL

Teo EL, et al. MRI differentiation of soft tissue hemangiomas from malignant soft tissue masses. [Am J Roentgenol 2000;174.6:1623-8.](#)

234 - AGREE

The AGREE collaboration. Agree instrument. www.agreecollaboration.org. N Engl J Med in press 2001.

235 - Soft Tissue and Bone Sarcoma Group

Soft Tissue and Bone Sarcoma Group ; Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. [Cancer. 1996 Feb 15;77\(4\):675-82](#)

236 - Trojani M

Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, Mascarel A de, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. [Int J Cancer 1984;33:37-42.](#)

237 - Tse GMK

Tse GMK, Tan PH. Recent advances in the pathology of fibroepithelial tumours of the breast. *Current Diag Pathol.* 2005;11:426-434.

238 - Unnik JAM van

Unnik JAM van, Coindre JM, Contesso G, Albus-Lutter ChE, Schiodt T, Sylvester R, et al. Grading of soft tissue sarcomas: Experience of the EORTC Soft tissue and bone Sarcoma Group. [Eur J Cancer 1993;29A:2089-93.](#)

239 - van Geel AN

van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, Nielsen OS, Boudinet A, Tursz T, Schmitz PI. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. [Cancer. 1996 Feb 15;77\(4\):675-82](#)

240 - Van Weert E

Van Weert E, Hoekstra-Weebers JE, May AM, Korstjens I, Ros WJ, van der Schans CP, The development of an evidence-based physical self-management rehabilitation programme for cancer survivors: [Patient Educ Couns 2008;71\(2\):169-90](#)

241 - Vanel D

Vanel D, et al. Dynamic contrast enhanced MRI with subtraction of aggressive soft tissue tumors after resection. [Skeletal Radiol 1998;27:505-10.](#)

242 - Vanel D

Vanel D, et al. Musculoskeletal tumors: follow-up with MRI after treatment with surgery and radiation therapy. [Radiology 1987;164.1:243-5.](#)

243 - Vanel D

Vanel D. MRI in the follow-up of malignant and aggressive soft tissue tumors: results of 511 examinations. [Radiology 1994;190:263-8.](#)

244 - VIKC

Vereniging van Integrale Kankercentra. Incidence of cancer in the Netherlands 1997; Ninth report of the Netherlands Cancer Registry: ISBN 90-72175-31-x.

245 - Verhoef C

Verhoef C, de Wilt JH, Grunhagen DJ, van Geel AN, ten Hagen TL, Eggermont AM. Isolated limb perfusion with Melphalan and TNF-alpha in the treatment of extremity sarcoma. [Current Treatment Options in Oncology 2007 dec;8\(6\): 417-27](#)

246 - Verstraete KL

Verstraete KL, Deene Y de, Roels H, Dierick A, Uyttendaele D, Kunnen M. Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging-parametric "first-pass" images depict tissue vascularization and perfusion. [Radiology 1994;192:835-43.](#)

247 - Verstraete KL

Verstraete KL, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. [J. Magn Reson Imaging 1996;6.2:311-21.](#)

248 - Weiser MR

Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. [J Am Coll Surg 2000 Aug;191\(2\):184-90](#); discussion 190-1 Comment in: J Am Coll Surg 2000 Aug;191(2):193-5.

249 - Weiss SW

Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors (ed 4th). St Louis: C.V.Mosby Co; 2001.

250 - Weiss SW

Weiss SW, Willis J, Jansen J, Goldblum J, Greenfield L. Frozen section consultation. Utilization patterns and knowledge base of surgical faculty at a university hospital. [Am J Clin Pathol 1995;104:294-8.](#)

251 - Welker JA

Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The Percutaneous Needle Biopsy Is Safe and Recommended in the Diagnosis of Musculoskeletal Masses. [Cancer 2000;89:2677-86.](#)

252 - Whooley BP

Whooley BP, et al. Effective follow-up strategies in soft tissue sarcoma: [Semin Surg Oncol 1999;17.1:83-7.](#)

253 - Whooley BP

Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, McGrath BE, Kraybill WG. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up? [Ann Surg Oncol 2000 Jan-Feb;7\(1\):9-14.](#)

254 - Whooley BP

Whooley BP, Mooney MM, Gibbs JF, Kraybill WG. Effective follow-up strategies in soft tissue sarcoma. [Semin Surg Oncol. 1999 Jul-Aug;17\(1\):83-7.](#)

255 - Wiebe L

Wiebe L ASCO annual meeting abstract 2008 en P Reichardt ASCO ann meeting 2009 abstract

256 - Wiklund T

Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. [Eur J Cancer 1996;32A:269-73.](#)

257 - Willet CG

Willet CG, Suit HD, Tepper JE, Mankin HJ, Convery K, Rosenberg AL, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. [Cancer 1991;68:278-83.](#)

258 - Woude HJ van der

Woude HJ van der, Bloem JL, Oostayen JA van, Nooy MA, Taminiau AHM, Hermans J, et al. Treatment of high-grade bone sarcomas with neoadjuvant chemotherapy: the utility of sequential color doppler

sonography in predicting final histopathologic respons. [Am J Roentgenol 1995;165:125-33.](#)

259 - Woude HJ van der

Woude HJ van der, et al. Ultrasound in musculoskeletal tumors with emphasis on its role in tumor follow-up. [Radiol Clin North Am 1999;37.4:753-66.](#)

260 - Woude HJ van der

Woude HJ van der, Verstraete KL, Hogendoorn PCW, Taminiu AHM, Hermans J, Bloem JL. Musculoskeletal tumors: does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? [Radiology 1998;208:821-8.](#)

261 - Wu JS

Wu JS, Goldsmith JD, Horwich PJ, Shetty SK, Hochman MG. Bone and soft-tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core-needle biopsy? [Radiology. 2008 Sep;248\(3\):962-70](#)

262 - Wylie JP

Wylie JP, O'Sullivan B, Catton C, Gutierrez E. Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma. [Semin Surg Oncol 1999 Jul-Aug;17\(1\):33-46.](#)

263 - Yang YJ

Yang YJ, Damron TA, Cohen H, Hojnowski L. Distinction of well-differentiated liposarcoma from lipoma in two patients with multiple well-differentiated fatty masses. [Skeletal radiology 2001;30:584-589.](#)

264 - Yao L

Yao L, Nelson SD, Seeger LL, Eckardt JJ, Eilber FR. Primary Musculoskeletal Neoplasms: Effectiveness of Core-Needle Biopsy. [Radiology 1999;212:682-6.](#)

265 - Yoshikawa H

Yoshikawa H, et al. Bone metastases from soft tissue sarcomas. [Semin Musculoskelet Radiol 1999;3.2:183-96.](#)

266 - Zarbo RJ

Zarbo RJ, Hoffman GG, Howanitz PJ. Interinstitutional comparison of frozen-section consultation. A College of American Pathologists Q-Probe study of 79,647 consultations in 297 North American institutions. [Arch Pathol Lab Med 1991;115:1187-94.](#)

267 - Zarbo RJ

Zarbo RJ, Schmidt WA, Bachner P, Howanitz PJ, Meier FA, Schifman RB, et al. Indications and immediate patient outcomes of pathology intraoperative consultations. College of American Pathologists/Centers for Disease Control and Prevention Outcomes Working Group Study. [Arch Pathol Lab Med 1996;120:19-25.](#)

268 - Glabbeke M van

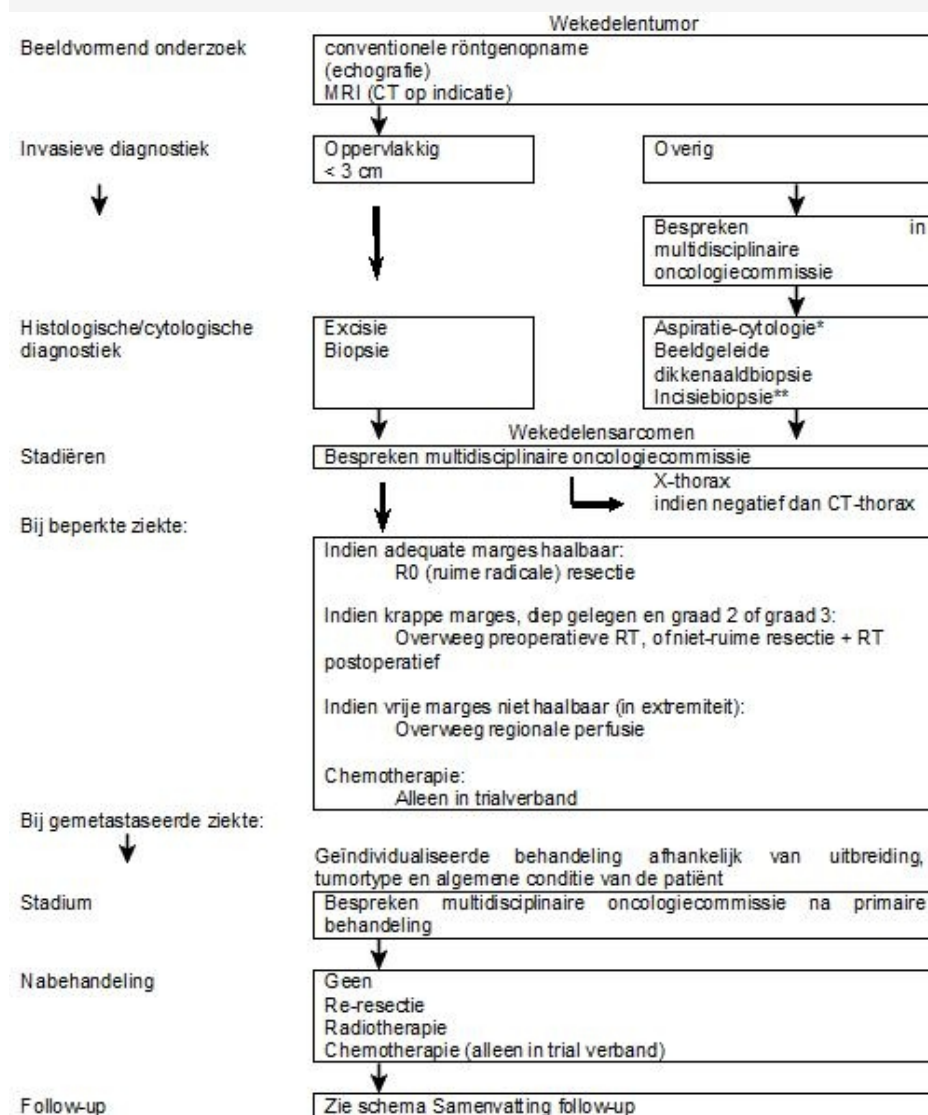
Glabbeke M van, Oosterom AT van, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens - a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. [J Clin Oncol 1999;17:150-7.](#)

269 - Joensuu H

Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. [JAMA. 2012 Mar 28;307\(12\):1265-72.](#)

Bijlagen

1. Stroomdiagram wekedelentumoren met verdenking op maligniteit



- * alleen onderscheid lymfogeen, epitheliaal, mesenchymaal, melanoom
 ** onder strikte voorwaarden, zie [Inleiding Pathologie](#)

2. WHO 2002 Classification of soft tissue tumors

ADIPOCYTIC TUMOURS

Benign

Lipoma	8850/0*
Lipomatosis	8850/0
Lipomatosis of nerve	8850/0
Lipoblastoma / Lipoblastomatosis	8881/0
Angiolipoma	8861/0
Myolipoma	8890/0
Chondroid lipoma	8862/0
Extrarenal angiomyolipoma	8860/0
Extra-adrenal myelolipoma	8870/0
Spindle cell/ Pleomorphic lipoma	8857/0 8854/0
Hibernoma	8880/0

Intermediate (locally aggressive)

Atypical lipomatous tumour/ Well differentiated liposarcoma	8851/3
--	--------

Malignant

Dedifferentiated liposarcoma	8858/3
Myxoid liposarcoma	8852/3
Round cell liposarcoma	8853/3
Pleomorphic liposarcoma	8854/3
Mixed-type liposarcoma	8855/3
Liposarcoma, not otherwise specified	8850/3

FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS**Benign**

Nodular fasciitis	
Proliferative fasciitis	
Proliferative myositis	
Myositis ossificans fibro-osseous pseudotumour of digits	
Ischaemic fasciitis	
Elastofibroma	8820/0
Fibrous hamartoma of infancy	
Myofibroma / Myofibromatosis	8824/0
Fibromatosis colli	
Juvenile hyaline fibromatosis	
Inclusion body fibromatosis	
Fibroma of tendon sheath	8810/0
Desmoplastic fibroblastoma	8810/0
Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Calcifying aponeurotic fibroma	8810/0
Angiomyofibroblastoma	8826/0
Cellular angiofibroma	9160/0
Nuchal-type fibroma	8810/0
Gardner fibroma	8810/0
Calcifying fibrous tumour	
Giant cell angiofibroma	9160/0

Intermediate (locally aggressive)

Superficial fibromatoses (palmar / plantar)	
Desmoid-type fibromatoses	8821/1
Lipofibromatosis	

Intermediate (rarely metastasizing)

Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma (incl. lipomatous haemangiopericytoma)	8815/1 9150/1
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Low grade myofibroblastic sarcoma	8825/3
Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma	8811/3
Infantile fibrosarcoma	8814/3

Malignant

Adult fibrosarcoma	8810/3
Myxofibrosarcoma	8811/3
Low grade fibromyxoid sarcoma hyalinizing spindle cell tumour	8811/3
Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	8810/3

SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS**Benign**

Giant cell tumour of tendon sheath	9252/0
Diffuse-type giant cell tumour	9251/0
Deep benign fibrous histiocytoma	8830/0

Intermediate (rarely metastasizing)

Plexiform fibrohistiocytic tumour	8835/1
Giant cell tumour of soft tissues	9251/1

Malignant

Pleomorphic 'MFH' / Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8830/3
Giant cell 'MFH' / Undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells	8830/3
Inflammatory 'MFH' / Undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation	8830/3

SMOOTH MUSCLE TUMOURS

Angioleiomyoma	8894/0
Deep leiomyoma	8890/0
Genital leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma (excluding skin)	8890/3

PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS

Glomus tumour (and variants)	8711/0
malignant glomus tumour	8711/3
Myopericytoma	8713/1

SKELETAL MUSCLE TUMOURS**Benign**

Rhabdomyoma	8900/0
adult type	8904/0
fetal type	8903/0
genital type	8905/0

Malignant

Embryonal rhabdomyosarcoma	8910/3
(incl. spindle cell, botryoid, anaplastic)	8912/3
Alveolar rhabdomyosarcoma	8910/3
(incl. solid, anaplastic)	8920/3
Pleomorphic rhabdomyosarcoma	8901/3

VASCULAR TUMOURS**Benign**

Haemangiomas of	
subcut/deep soft tissue:	9120/0
capillary	9131/0
cavernous	9121/0
arteriovenous	9123/0
venous	9122/0
intramuscular	9132/0
synovial	9120/0

Epithelioid haemangioma	9125/0
Angiomatosis	
Lymphangioma	9170/0
Intermediate (locally aggressive)	
Kaposiform haemangioendothelioma	9130/1
Intermediate (rarely metastasizing)	
Retiform haemangioendothelioma	9135/1
Papillary intralymphatic angioendothelioma	9135/1
Composite haemangioendothelioma	9130/1
Kaposi sarcoma	9140/3
Malignant	
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
Angiosarcoma of soft tissue	9120/3
CHONDRO-OSSEOUS TUMOURS	
Soft tissue chondroma	9220/0
Mesenchymal chondrosarcoma	9240/3
Extraskeletal osteosarcoma	9180/3
TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION	
Benign	
Intramuscular myxoma (incl. cellular variant)	8840/0
Juxta-articular myxoma	8840/0
Deep ('aggressive') angiomyxoma	8841/0
Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumour	
Ectopic hamartomatous thymoma	8587/0
Intermediate (rarely metastasizing)	
Angiomatoid fibrous histiocytoma	8836/1
Ossifying fibromyxoid tumour (incl. atypical / malignant)	8842/0
Mixed tumour/ Myoepithelioma/ Parachordoma	8940/1 8982/1 9373/1
Malignant	
Synovial sarcoma	9040/3
Epithelioid sarcoma	8804/3
Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Clear cell sarcoma of soft tissue	9044/3
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma ("chordoid" type)	9231/3
PNET / Extraskeletal Ewing tumour pPNET	9364/3
extraskeletal Ewing tumour	9260/3
Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Extra-renal rhabdoid tumour	8963/3
Malignant mesenchymoma	8990/3
Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa) clear cell myomelanocytic tumour	
Intimal sarcoma	8800/3

TUMOR DIFFERENTIATION SCORE ACCORDING TO HISTOLOGIC TYPE IN THE UPDATED VERSION OF THE FNCLCC SYSTEM

3. TNM-stadiëring 2010

Soft Tissues (ICD-0 C38.1-3, C47-49)

There should be histological confirmation of the disease and division of cases by histological type and grade. The following are the procedures for assessing T, N, and M categories.

- *T categories* Physical examination and imaging
- *N categories* Physical examination and imaging
- *M categories* Physical examination and imaging

Anatomical Sites

- 1. Connective, subcutaneous, and other soft tissues (C49), peripheral nerves (C47).
- 2. Retroperitoneum (C48.0).
- 3. Mediastinum: anterior (38.1), posterior (C38.2); mediastinum, not otherwise specified (NOS) (C38.3).

Histological Types of Tumour

The following histological types are included, with ICD-0 morphology codes:

- Alveolar soft part sarcoma 9581/3
- Epithelioid sarcoma 8804/3
- Extraskeletal chondrosarcoma 9220/3
- Extraskeletal osteosarcoma 9180/3
- Extraskeletal Ewing sarcoma 9260/3
- Primitive neuroectodermal tumour (pNET) 9473/3
- Fibrosarcoma 8810/3
- Leiomyosarcoma 8890/3
- Liposarcoma 8850/3
- Malignant fibrous histiocytoma 8830/3
- Malignant haemangiopericytoma 9150/3
- Malignant mesenchymoma 8990/3
- Malignant peripheral nerve sheath tumour 9540/3
- Rhabdomyosarcoma 8900/3
- Synovial sarcoma 9040/3
- Sarcoma, NOS 8800/3

The following histological types are not included:

- Kaposi sarcoma
- Dermatofibrosarcoma (protuberans)
- Fibromatosis (desmoid tumour)
- Sarcoma arising from the dura mater, brain, hollow viscera, or parenchymatous organs (with the exception of breast sarcomas).
- Angiosarcoma, an aggressive sarcoma, is excluded because its natural history is not consistent with the classification.
- Gastrointestinal stromal tumours are separately classified in the Digestive System Tumours section.

Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are those appropriate to the site of the primary tumour. Regional node involvement is rare and cases in which nodal status is not assessed either clinically or pathologically could be considered NO instead of NX or pNX.

TNM Clinical Classification

T - Primary Tumour

- | | |
|----|-----------------------------------|
| TX | Primary tumour cannot be assessed |
| T0 | No evidence of primary tumour |

T1	Tumour 5 cm or less in greatest dimension
T1a	Superficial tumour*
T1b	Deep tumour*
T2	Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T2a	Superficial tumour*
T2b	Deep tumour*

Note: *Superficial tumour is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia; deep tumour is located either exclusively beneath the superficial fascia or superficial to the fascia with invasion of or through the fascia. Retroperitoneal, mediastinal, and pelvic sarcomas are classified as deep tumours.

N - Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M - Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

pTNM Pathological Classification

The pT and pN categories correspond to the T and N categories.

G Histopathological Grading

Translation table for three- and four-grade systems to a two-grade (low grade versus high grade) system.

TNM Two-grade System	Three-grade System	Four-grade System
Low grade	Grade 1	Grade 1 Grade 2
High grade	Grade 2 Grade 3	Grade 3 Grade 4

Note: Extraskelatal Ewing and primitive neuroectodermal tumours are classified as high grade. If grade cannot be assessed classify as low grade.

Stage Grouping

Stage IA	T1a	NO	M0	Low grade
	T1b	NO	M0	Low grade
Stage IB	T2a	NO	M0	Low grade
	T2b	NO	M0	Low grade
Stage IIA	T1a	NO	M0	High grade
	T1b	NO	M0	High grade
Stage IIB	T2a	NO	M0	High grade
Stage III	T2b	NO	M0	High grade
	Any T	N1	M0	Any G
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G

Note: Use low grade for GX and Use N0 for NX

Summary

Soft Tissue Sarcoma

T1	≤ 5 cm
T1a	Superficial
T1b	Deep
T2	> 5 cm
T2a	Superficial
T2b	Deep
N1	Regional
	Low grade
	High grade

4. MR protocol wekedelentumor Consensus based update tot eind 2010

Keuze Coil:

- Afhankelijk van grootte van laesie: Body Synergy in lengte, Knee, etc.
- Bij kleine laesies (ook) oppervlakte spoel: C1-C4, R1, Flex-S/M/L
- Pas op voor coil-artefacten t.p.v. laesie bij gebruik Synergy spoel in de lengte
- Parallelle imaging technieken als SENSE (ASSET (GE), iPAT (Siemens)) zijn mogelijk bij phased array spoelen - geeft echter wel een duidelijke reductie in signaal-ruis verhouding, dus voorzichtig bij 3D dynamische scans!

Contrastmiddel:

- **Bij voorkeur** - dynamische 3D scan tijdens injectie
- MedRad injector
- 0,2ml/kg lichaamsgewicht - 2ml/s - inject delay 8 sec
- 20ml flush fysiologisch zout

Sequenties:

- Zie website NvVR, voor voorbeeld voor een tumor rond de knie (voor radiologen: <http://www.radiologen.nl> (besloten gedeelte))

Instelling:

- Afhankelijk van de laesie
- Laesie, perilaesioneel oedeem en omgevende structuren (inclusief aanliggend(e) gewricht(en))
- ruim afbeelden
- Voor conventionele 2D sequenties coupedikte, gap en aantal coupes aanpassen aan de laesie,
- Voor dynamische 3D sequentie zie hieronder.

Dynamic 3D scan:

- Richting in overleg met radioloog - individualiseren
- Zorg dat laesie en arterie worden afgebeeld in het 3D volume
- Eventueel coupedikte en FOV aanpassen - zorg voor voldoende SNR
- RFOV niet aanpassen - dit heeft invloed op de temporele resolutie
- Let op Foldover artefacten - altijd proefscan maken met 1 fase
- Zuiver coronale scanrichting vaak moeilijk vanwege foldover artefacten
- Bij voorkeur longitudinale richting (cor of sag ((oblique)), axiaal op indicatie
- Dubbel-oblique scans vaak lastig te interpreteren qua anatomie
- Streef naar een temporele resolutie < 3 seconden, liefst ≤ 2,5 seconden
- Aantal coupes en spatiële resolutie ondergeschikt aan temporele resolutie (voor 0,5T 2-3 coupes; voor 1,0T 5-6 coupes; voor 1,5T 7-10 coupes - een en ander afhankelijk van de gradientsterkte en eventuele parallelle imaging als SENSE)

Postprocessing dynamic 3D scan:

- Subtractie maken
- Time-Intensity Diagram maken van ongesubtraheerde scan
- Zo nodig in onderling overleg met radioloog tijdens evaluatie gehele studie
- **Altijd** 3 ROI's: Arterie - Laesie - Spier
- Zo nodig meerdere ROI's van laesie bij meerdere componenten
- Geen ROI in necrotische deel laesie - alleen in meest aankleurende gebieden

Interpretatie MRI van wekedelentumoren

Blanco T1-gewogen en T2-gewogen scans:

- Grootte van de laesie in 3 richtingen

- Signaalintensiteit(en) - ook bloed, haemosiderine, mucoïd en calcificaties
- Mate van perilesioneel oedeem
- Welk spiercompartiment betrokken
- Relatie met neurovasculaire bundel
- Ingroei in omgevende structuren
- Ingroei in aanliggend gewricht en evt. hydrops
- Multifocaliteit (skip lesions)

T1-gewogen scans na Gadolinium:

- Grootte van de laesie in 3 richtingen
- Signaalintensiteit(en) en mate van necrose
- Patroon van aankleuring
- Mate van perilesionaal oedeem
- Welk spiercompartiment betrokken
- Relatie met neurovasculaire bundel
- Ingroei in omgevende structuren
- Ingroei in aanliggend gewricht en evt. synoviale prikkeling
- Multifocaliteit (skip laesies)

Dynamische 3D sequentie:

- Zinvol bij differentiatie benigne-maligne bij wekedelentumoren, maar kan een **oncologisch verantwoord** biopst niet vervangen!

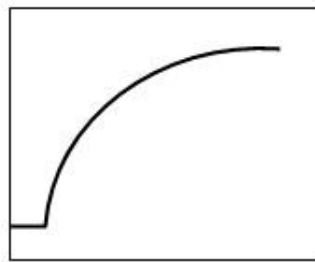
Let bij interpretatie op de volgende zaken:

- Meet tijdstip van beginnende aankleuring arterie op beste coupe door het vat
- Meet tijdstip van beginnende aankleuring laesie op beste coupe(s) door de laesie
- Bereken het verschil tussen het tijdstip van beginnende aankleuring van de tumor en de referentie arterie
- Arterie en laesie hoeven niet perse in één coupe te liggen!
- Orthogonale scanrichting dynamische scan vergemakkelijkt anatomische oriëntatie.
- Verschil < 6 seconden bij wekedelentumoren = suggestief voor maligniteit.
- Vroege aankleuring (< 6 seconden): geassocieerd met vitaal tumorweefsel.
- Late aankleuring (> 6 seconden): geassocieerd met tumornecrose, fibrose, granulatie weefsel, oedeem en de meeste benigne tumoren.
- Interpretatie van curves secundair - integreren met tijdstip van aankleuring.
- Weinig aankleuring, niet in tijd toenemend = suggestief voor benigniteit (type I)
 - ◆ Langzaam toenemende aankleuring = intermediair (type II)
 - ◆ Snelle upslope + plateaufase = suggestief voor maligniteit (type III)
 - ◆ Snelle upslope + langzame wash-out = suggestief voor maligniteit (type IV)
 - ◆ Snelle upslope + doorstijging = suggestief voor maligniteit (type V)

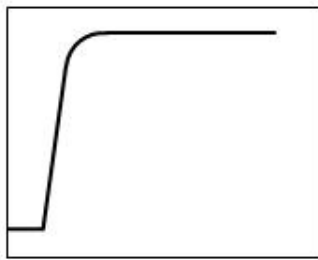
Curve typen van Time-Intensity Diagram (TID):



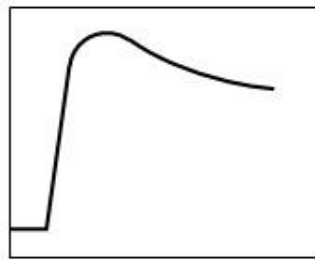
Type I



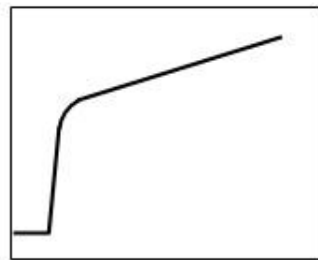
Type II



Type III



Type IV



Type V

5. Optimale Bestralingstechniek en bestralingsdosis

Welke bestralingstechniek en bestralingsdosis is optimaal voor radiotherapie bij patiënten met een wekedelentumor aan een extremitéit?

Consensus based update tot eind 2010

Er is nauwelijks literatuur betreffende dosis-responsrelatie, meestal worden fracties van 1,8 tot 2 Gy gegeven, zowel in geval van pre- danwel postoperatieve radiotherapie. Schema's met hyper- en hypofractionering laten geen winst zien in lokale controle [Pisters, 1996; Suit, 1994]. Fein [1995] beschrijft in een kleine studie dat een dosis > 62,5 Gy tot een betere lokale controle leidde.

Hetzelfde dosisschema kan ook worden toegepast indien patiënt een TNF perfusie heeft ondergaan [Olieman, 1998¹⁹⁰].

Indien pre-operatieve radiotherapie is toegepast, 25 fractie's van 2 Gy, biedt het geven van een boost als er sprake blijkt van tumorpositieve marge's, geen voordeel wat betreft lokale controle [Al Yami, 2009].

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat schema's met dagelijkse fracties 'optimaal' zijn. Er is geen aanwijzing dat hyper- of hypofractionering winst oplevert.

Niveau 3

Er is geen bewijs voor een totaaldosis optimum.

Niveau 4

Overige overwegingen

In het algemeen vindt bestraling plaats met behulp van meerdere fotonenbundels van megavoltenergie en driedimensionale planning of IMRT. Een CT-scan die in bestralingshouding gemaakt is, kan gebruikt worden voor het vaststellen van het bestralingsplan en de berekening van de dosisverdeling. Bij lokalisaties in een extremitéit worden zodanige bundelrichtingen gekozen dat niet-aan-gedane spiercompartimenten en bot zoveel mogelijk

gespaard worden. Zo kan de distale membrana interossea dienen als grensvlak tussen het bestraalde en niet-bestraalde deel van de extremiteit. Bij postoperatieve radiotherapie zijn hemoclips in de bodem en aan de randen van het operatiegebied van nut bij het vaststellen van het doelvolumen. Bij pre-operatieve bestraling wordt gebruik gemaakt van de MRI en in geval van intrathoracale of intraabdominale wekedelentumoren CT beeldvorming.

De reproduceerbaarheid van de instelling kan worden bevorderd door een goede fixatie van de patiënt in de bestralingshouding. Hiertoe zijn verschillende hulpmiddelen beschikbaar. Het bestralen van de gehele omtrek van een extremiteit, van het gehele gewricht of van drukgebieden zoals elleboog of hiel, moet zo veel mogelijk vermeden worden.

Radiotherapie van lokalisaties in het retroperitoneum of abdomen wordt bemoeilijkt door de nabijheid van stralengevoelige organen zoals nieren en darmen. Het plaatsen van een 'spacer' (tissue-expander gevuld met fysiologisch zout of een siliconen mammaprothese) en/of een omentumplastiek tussen het te bestralen gebied en deze organen maakt het mogelijk om een hogere bestralingsdosis toe te dienen. De artificiële 'spacers' moeten zo mogelijk vier à zes weken na de bestraling worden verwijderd.

Aanbevelingen

De totaal dosis bij pre-operatieve radiotherapie bedraagt 50 Gy, 25 fractie's van 2 Gy in 5 weken, volgens ICRU-dosis specificatie met de eerder beschreven marge's in Pathologie > [De aanvraag](#).

Als dosering na R0 resectie wordt aanbevolen 50 Gy in 25 fracties in 5 weken op het eerder beschreven doelgebied, volgens de ICRU-dosis specificatie en 10 Gy in 5 fracties op dezelfde wijze gedoseerd op het oorspronkelijke tumorbed, met de eerdergenoemde marges. Bij een niet-vrij snijvlak kan een dosis tot 70 Gy worden gegeven. Indien de patiënt een TNF-perfusie heeft ondergaan, kan hetzelfde dosisschema worden toegepast.

6. Eisen aan beschikbaarheid van gegevens tijdens multidisciplinair overleg Consensus based update tot medio 2011

Het is de mening van de werkgroep dat tijdens een multidisciplinair overleg of in een bespreking van een 'oncologiecommissie' en ook voor interdisciplinaire correspondentie betreffende een patiënt met een wekedelensarcoom de hierna genoemde gegevens beschikbaar moeten zijn:

Beschikbaar betreffende

I Voorgeschiedenis

- oncologische aandoeningen?
- andere relevante comorbiditeit?
- anamnese en kliniek

II Radiodiagnostiek

- foto's
- verslagen

III Behandeling

- cTNM
- R0 resectie/amputatie
- R1 resectie + geplande radiotherapie
- radiotherapie (palliatief)

IV (Neo-)adjuvante behandeling

- chemotherapie
 - ◆ medicament
 - ◆ o dosis
 - ◆ o frequentie
- regionale perfusie

- radiotherapie
 - ◆ dosis totaal
 - ◆ fracties

V Pathologie diagnose

- typering
- gradering
- kleinst waargenomen marge
- pTNM-stadium

VI Aanvullende behandeling

- revalidatie/fysiotherapie
- (para-)medische zorg

VII Adviezen

- prognose
- controle

VIII Overig relevant

Chirurgie

De primair chirurgische behandeling wordt vastgelegd in het operatieverslag en bevat minimaal de volgende gegevens:

- technische resectabiliteit;
- macroscopische radicaliteit;
- marges en relatie van tumor ten opzichte van omgeving zonodig aangegeven met voor de radioloog en/of radiotherapeut herkenbare clips;
- eventuele 'spill' van tumor tijdens operatie.

Pathologie

Het pathologieonderzoek van het verwijderde operatiespecimen is vastgelegd in een PA-verslag en bevat minimaal de volgende informatie:

Macroscopische kenmerken:

- grootte;
- consistentie;
- aan- of afwezigheid van necrose;
- macroscopische relatie ten opzichte van omgevende structuren.

Microscopische kenmerken:

- histologische graad;
- chirurgische klievingsvlakken; tumorvrije marge in millimeters;
- groeiwijze langs fasciebladen, vaten en zenuwen;
- microscopische relatie van tumor ten opzichte van omliggend weefsel.

Voor zover relevant wordt ook een vergelijking gemaakt met eerdere gegevens van een punctie of biopsie.

7. Lipotumoren

Evidence based update tot 01-08-2010, redactionele update tot 01-08-2011

Binnen de wekedelentumoren onderscheiden lipotumoren zich door een aantal kenmerkende verschillen ten opzichte van de overige wekedelentumoren. In deze bijlage wordt aandacht gevraagd voor deze afwijkende kenmerken en waar deze verschillen met name kunnen leiden tot een aangepast diagnostisch en therapeutisch beleidsadvies. De diverse relevante aspecten worden na een korte toelichting over lipotumoren in zijn algemeenheid verder in een drietal specifieke vraagstellingen en follow-up advies toegelicht.

Lipotumoren zijn de meest voorkomende vorm van wekedelentumoren. Veelal betreft het subcutaan gelegen, vaak multipel voorkomende benigne lipomen van meestal < 3 cm, die behoudens cosmetische hinder zelden voor medische problemen zorgen. Benigne lipomen kunnen ook in de diepere weke delen voorkomen, met name inter- en intramusculair. De diepere ligging en de zachte weefselstructuur maken dat, zeker wanneer diep gelegen, deze lipomen vaak pas laat opvallen of door volumewerking klachten geven.

Dieper gelegen lipotumoren kunnen echter ook proliferatieve kenmerken tonen die onderscheiden moeten worden van de benigne uitgerijpte vetcellen, zoals die in lipomen gezien worden. De herkenning van lipoblasten en daarmee gepaard gaande pleomorfie in vettumoren is hiervoor kenmerkend. Het vinden van lipoblasten en meer of minder pleomorfie betekent echter niet dat alle "liposarcomen" eenzelfde ziektebeeld zullen genereren.

De laatste jaren is het beter mogelijk om op basis van morfologische, immunohistochemische en moleculair biologische criteria een onderscheid te maken tussen deze in het verleden als één groep geclassificeerde liposarcomen.

Liposarcomen moet worden onderscheiden in een aantal klassen [Fletcher, 2002⁹⁰]:

- goed gedifferentieerd liposarcoom/atypische lipomateuze tumor, met verschillende morfologische varianten (lipoma-like, scleroserend, inflammatoir en spoelcellig)
- gedifferentieerd liposarcoom
- myxoid liposarcoom, met de gerelateerde variant rondcel liposarcoom, dat de transformatie naar een hogere maligniteitsgraad vertegenwoordigt
- pleiomorf liposarcoom

Naast het onderscheid tussen liposarcomen op histomorfologische gronden zijn er ook radiologische verschillen en valt ook het uiteenlopende biologische gedrag van de diverse subtypes misschien nog wel het meest op. In het licht van deze klinisch relevante verschillen is het dan ook goed erop te wijzen dat het stellen van een correcte histomorfologische diagnose juist van pathologische zijde expertise vergt [de Vreeze, 2009⁶³].

Welke typen lipotumoren kunnen m.b.v. alléén MRI of CT-scan worden gediagnosticeerd en wat is dan het beleid?

Beeldvorming

MRI onderzoek is het onderzoek van keuze voor het lokaal stageren van lipotumoren in de extremiteiten waarbij hetzelfde scan protocol gebruikt moet worden als voor de overige wekedelentumoren (zie algemene richtlijn). Bij de intrathoracale en intraabdominale lipotumoren kan gekozen worden voor CT onderzoek met intraveneus contrastmiddel.

Atypische lipomateuze tumoren of goed gedifferentieerde liposarcomen zijn vaak grote, diep gelegen, vethoudende tumoren waarin aankleurende septae en nodules kunnen voorkomen of waarbij het vetsignaal niet volledig wordt onderdrukt op de vetsuppressie opnames. De meeste lipomen zijn oppervlakkig gelegen, bestaan volledig uit homogeen vetweefsel zonder aankleuring op MR opnames na toediening van een intraveneus contrastmiddel en kunnen daarom vaak eenvoudig worden onderscheiden van goed gedifferentieerde wekedelensarcomen [Murphey, 2005¹⁸¹; Panzarella, 2005¹⁹⁵; Datla, 1999⁵⁶; Hosono, 1997¹²³]. Echter, uitzonderingen hierop zijn subtypen van lipomen met toegenomen vascularisatie zoals angioliipomen, fibrolipomen, spoelcellipomen en hibernomen die ook aankleuring kunnen vertonen op MR opnames na toediening van een intraveneus contrastmiddel [Yang, 2001²⁶³]. Tumoren die volledig bestaan uit homogeen vetweefsel met eventueel dunne septae maar gelegen zijn in het mediastinum of retroperitoneum worden beschouwd als goed gedifferentieerde wekedelensarcomen [Murphey, 2005¹⁸¹].

Dedifferentiatie van goed gedifferentieerde liposarcomen wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van focale niet-vethoudende gebieden groter dan 1 cm, hierbij is soms de niet-vethoudende component dominant aanwezig. Myxoid liposarcomen zijn meestal grote, scherp begrensde wekedelen massa's met lage signaal intensiteit op de T1-gewogen opnames en intens hoge signaal intensiteit op de T2-gewogen opnames waarnaast eventueel kleine gebieden van vetweefsel kunnen bestaan. Het pleiomorf liposarcoom heeft geen specifieke kenmerken en kan niet worden onderscheiden van andere wekedelentumoren [Murphey, 2005¹⁸¹; Jelinek, 1993¹³³].

Beleidsconsequenties:

Aangezien er geen risico bestaat voor het ontstaan van metastasen kunnen atypische lipomateuze tumoren en

lipomen na adequate beeldvorming **zonder histologische biopsie** worden verwijderd met marginale grenzen [Yang, 2001²⁶³].

Histopathologisch onderzoek dient **wel** plaats te vinden bij een weke delen massa zonder de specifieke karakteristieken van een atypische lipomateuze tumor of een lipoom, waarbij de niet-vehoudend component onder echogeïde gebioteerd moet worden.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat focale of diffuse gebieden van vetweefsel en niet-vehoudende componenten kunnen gedetecteerd worden met MRI. Goed gedifferentieerde liposarcomen kunnen vanwege een hoog vetpercentage lijken op lipomen maar kunnen op MRI gediagnosticeerd worden door aankleurende dikke septae en nodules of vanwege klinisch vastgestelde groei. De lokalisatie en het aspect op het MR onderzoek kunnen vaak een specifieke diagnose (subtype) suggereren.

Niveau 3: C Murphey 2005¹⁸¹, Panzarella 2005¹⁹⁵, Yang 2001²⁶³

Overige overwegingen

Myxoid liposarcomen worden vaak ten onrechte geïnterpreteerd als cysten. T1-gewogen opnames na toediening van een intraveneus contrastmiddel kunnen deze misinterpretatie voorkomen aangezien myxoid liposarcomen aankleuring zullen vertonen en cysten niet [Jelinek, 1993¹³³].

Aanbevelingen

T1-gewogen opnamen met vetsuppressie na toediening van een intraveneus contrastmiddel zijn een essentieel onderdeel van het MRI scanprotocol bij lipotumoren.

Na adequate beeldvorming kunnen atypische lipomateuze tumoren en lipomen zonder histologische biopsie met marginale grenzen worden geresecteerd.

Bij welke liposarcomen heeft stagering met een CT-Thorax + CT-abdomen meerwaarde boven een CT-Thorax alleen?

Het biologische gedrag van de verschillende liposarcomen heeft consequenties voor het beleid ten aanzien van de stadiering bij de primaire presentatie en de aanvullende onderzoeken die deel uitmaken van de follow-up. Terwijl goed-gedifferentieerde liposarcomen niet uitzaaien [Evans, 1979⁸⁰; Evans, 2007⁸¹] doen de pleiomorfe en gededifferentieerde liposarcomen dat juist frequent (5 jaar OS 63%) [Hornick, 2004¹²²]. En terwijl de longen een voorkeursplek vormen voor afstandsmetastasen van wekdelensarcomen in het algemeen, is dat anders voor myxoïde en rondcelliposarcomen [Van Geel, 1996²³⁹].

In tabel 1 zijn de resultaten samengevat van de studies die het metastaseringspatroon van myxoïde liposarcomen evalueerden.

Uitzaaiingen in de longen komen wel voor, maar de longen zijn zelden de enige lokalisatie van afstandsmetastasen. In een aantal studies worden veel vaker intraabdominale metastasen gezien (retroperitoneaal en intraperitoneaal), terwijl de grootste serie ook een hoog percentage skeletmetastasen laat zien [Schwab, 2006]. Op grond van deze resultaten lijkt het zinvol om bij patiënten met een myxoid/rondcelliposarcoom het beeldvormende onderzoek naar eventuele metastasen uit te breiden tot beeldvormend onderzoek van thorax én abdomen [Estourgie, 2002⁷⁹; Spillane, 1999; Schwab, 2006; Guadagnolo, 2008¹¹⁰; Nijhuis, 2000].

De prognose bij skeletmetastasen is infaust. Uitbreiding van het stageringonderzoek met bv skeletscintigrafie is daarom niet erg zinvol. Bovendien blijkt MRI beter dan botscintigrafie of PET in staat skeletmetastasen vast te stellen [Sheah, 2008²²²].

Tabel 1: Frequentie en patroon van metastasering van myxoïde liposarcomen

Auteur	n	FU (mnd)	% mets	Locatie	n
Estourgie, 2002	49	48	14/49	Intraabdominaal	7
				Long (excl.)	12 (1)
				Retroperitoneum	10
				Spinaal	6
Spillane, 1999	48	43	12/48	Abdomen (+ retroperitoneum)	5
				Long (excl.)	2 (1)
				Wekedelen elders	8
Schwab, 2006	230	38	80/230		

				Abdomen (+ retroperitoneum)	20
				Long (excl.)	32 (?)
				Skelet	28
Guadagnolo, 2008	127	108	27/127	Abdomen (+ retroperitoneum)	48%
				Long (excl.)	22%
				Skelet	(?)15%
				Wekedelen elders	22%
Nijhuis, 2000	34	27	6/34	Long (excl.)	3 (3)
				Extrapulmonaal	3

Tabel 2: Eerdere rapportages die deel uitmaken van de cohorten in tabel 1

Auteur	n	FU (mnd)	% mets	Locatie	n
Cheng, 1995	31	?	6/31	Abdomen	1
				Long	3
				Wekedelen elders	2
Pearlstone, 1999	102	70	33/102	Abdomen (+ retroperitoneum)	27
				Long	2
				Skelet	1
Zagans, 1996	71	?	13/71	Abdomen (+ retroperitoneum)	6
				Long	2
				Wekedelen elders	2

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een myxoid liposaroom het zinvol zou zijn om beeldvormend onderzoek naar eventuele metastasen uit te breiden tot beeldvormend onderzoek van thorax én abdomen.

Niveau 3: C Estourgie 2002⁷⁹, Spillane 1999, Schwab 2006, Guadagnolo 2008¹¹⁰, Nijhuis 2000

Gegeven de incurabiliteit van skeletmetastasen is er vooralsnog geen plaats voor een screening met skeletscintigrafie.

Niveau 3: C Sheah 2008²²²

Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een myxoid liposaroom het beeldvormend onderzoek naar eventuele metastasen uit te breiden tot beeldvormend onderzoek van de thorax en het abdomen.

Hoe is de behandeling van een tweede liposaroom na een eerdere diagnose van (myxoid) liposaroom elders in het lichaam

Het myxoid/rondcel liposaroom kent in tegenstelling tot de andere vormen van (lipo)sarcomen een metastaseringspatroon, waarbij niet de pulmonale maar juist de extrapulmonale metastasering opvalt. Estourgie et al [2002⁷⁹] beschrijven in een 20 jaar periode bij 22 van 128 patiënten met een liposaroom van de extremiteiten metastasen. Bij 13 van de 16 met extrapulmonale metastasen bleek de primaire tumor een myxoid liposaroom te zijn. Extrapulmonale metastasen werden vaak in het retroperitoneum (70%) of elders intra-abdominaal (50%) (veelal extrahepatisch) en (para)spinaal (43%) gevonden. Een vergelijkbaar metastaseringspatroon werd in een recente even grote studiepopulatie gezien in het MDACC, waar wederom een hoog percentage retroperitoneale metastasen werd gevonden [Guadagnolo, 2007].

Daar deze extrapulmonale metastasen zich veelal als geïsoleerde tumoren presenteren lijkt de vraag gerechtvaardigd of het inderdaad metastasen zijn, danwel dat er van multifocaliteit sprake is en of een dergelijk separate tumor dan niet ook als tweede primaire en dus nieuwe tumor beschouwd en ook behandeld moet worden. Recent onderzoek van de Vreeze et al [2009³²] waarbij met behulp van immunohistochemisch en moleculair biologische technieken primair en secundair presenterende tumoren vergeleken zijn, onderbouwt dat 2e lokalisaties (buiten de longen) vrijwel altijd metastasen betreffen.

Waar bij oligometastatische ziekte in de longen chirurgische resectie sterk overwogen moet worden gezien de soms lange overleving van deze patiënten na complete resectie van (alle) metastasen [van Geel, 1996²³⁹], staat het ter discussie of dit bij extrapulmonale oligometastatische ziekte ook zo geldt gezien de over het algemeen verkorte overleving [Estourgie, 2002⁷⁹; Guadagnolo, 2007; Mai, 2003¹⁶⁸; Cheng 1995⁴⁰]. Mai [2003¹⁶⁸] en Cheng [1995⁴⁰] adviseren bespreking op individuele basis van patiënten in een multidisciplinaire overleg.

Anderzijds kan in individuele gevallen van "solitaire" extrapulmonale metastasen ook (zoals ook bij primaire tumoren) de combinatie behandeling van chirurgie en radiotherapie worden overwogen. Systemische therapie wordt dan gereserveerd voor recidief- of multifocale metastasering.

Conclusies

Bij extrapulmonale metastasering van een sarcoom is de kans aanwezig dat de primaire tumor een myxoid liposarcoom is.

Niveau 3: C Estourgie 2002⁷⁹

Er zijn aanwijzingen voor chirurgische resectie bij oligometastatische ziekte in de longen.

Niveau 3: C Estourgie 2002⁷⁹, Guadagnolo 2007, Mai 2003¹⁶⁸, Cheng 1995⁴⁰, van Geel 1996²³⁹

Patiënten met gemetastaseerd myxoid liposarcoom worden bij voorkeur op individuele basis in een multidisciplinair overleg besproken.

Niveau 3: C Cheng 1995⁴⁰, Mai 2003¹⁶⁸

Bij retroperitoneale myxoïde sarcomen zou translocatieonderzoek onderdeel van het pathologie onderzoek moeten zijn.

Niveau 3: C De Vreeze 2009⁶²

Overige overwegingen

Wat betreft primair retroperitoneaal presenterende (op myxoïde liposarcomen) lijkende lipotumoren, lijkt het zinvol aanvullend moleculair pathologische diagnostiek te doen. Primaire tumoren blijken vrijwel altijd varianten van het goed gedifferentieerde liposarcoom te zijn. Wordt aangetoond dat er een voor myxoid liposarcoom kenmerkende translocatie (t(12;16)/t(12;22)) bestaat, zal deze retroperitoneale tumor vrijwel altijd een metastase van een elders in het lichaam aanwezig primair myxoid liposarcoom zijn, waarnaar dan ook gezocht moet worden. Dat dit dus ook consequenties voor de behandelingsstrategie kan geven moge duidelijk zijn [de Vreeze, 2009⁶³].

Aanbevelingen

Chirurgische resectie bij oligometastatische ziekte in en buiten de longen dient te worden overwogen. Deze patiënten dienen op individuele basis in een multidisciplinair overleg besproken te worden.

Bij een tweede (niet pulmonale) presentatie van een liposarcoom wordt het aanbevolen uitgebreidere diagnostiek naar eventuele andere metastasen te verrichten.

Er wordt geadviseerd bij oligometastatische ziekte optimale (zonodig multimodality) locale behandeling te overwegen en blijft systemische behandeling bij voorkeur gereserveerd voor multifocale metastasering.

Follow-up van lipotumoren

Atypische lipomateuze tumoren (extremiteten) of goed gedifferentieerde liposarcomen (retroperitoneaal) hebben de neiging lokaal te recidiveren na marginale resectie maar zullen niet metastaseren [Evans, 2007]. De retroperitoneaal gelegen goed gedifferentieerde liposarcomen hebben een hogere lokaal recidief kans dan de goed gedifferentieerde (atypisch lipomateuze) liposarcomen in de extremiteten [Evans, 2007⁸¹].

Op basis van consensus in de werkgroep in combinatie met de gepubliceerde expert opinies wordt eenmalig MRI geadviseerd (4 maanden na resectie) van atypische lipomateuze tumoren of goed gedifferentieerde liposarcomen en daarna alleen op indicatie Bij retroperitoneale gelegen goed gedifferentieerde liposarcomen is een CT of MRI geïndiceerd (4 maanden na resectie) en daarna jaarlijks [Pearlstone, 1999¹⁹⁸].

Voor atypische lipomateuze tumoren van de extremiteit is een X-thorax niet geïndiceerd [Evans, 2007⁸¹].

De gedifferentieerde en pleiomorfe liposarcomen hebben een vergelijkbaar lokaal recidief en metastaserings gedrag als de overige wekedelensarcomen [Hornick, 2004¹²²; Pearlstone, 1999¹⁹⁸] en de werkgroep adviseert eenzelfde follow-up strategie (zie Follow-up en revalidatie).

Voor de follow-up van het myxoid/rondcel liposarcoom is eenzelfde follow-up strategie met MRI geïndiceerd voor het detecteren van een lokaal recidief. Gezien de frequente extrapulmonale metastasering moet regelmatige screening van thorax en abdomen in de follow-up een rol hebben [Pearlstone, 1999¹⁹⁸].

Conclusies

Atypisch lipomateuze tumoren van de extremiteiten metastasering niet of uiterst zelden. De followup kan zich beperken tot locale controle.

Goed gedifferentieerde retroperitoneale lipotumoren recidiveren frequent lokaal. Regelmatige CT controle geïndiceerd is. Het myxoid/rondcelliposarcoom metastaseert bij voorkeur extrapulmonaal. Bij de follow-up dient hiermee rekening te worden gehouden.

Niveau 4: D mening van de werkgroep

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat radiologische follow-up van atypische lipomateuze tumoren in de extremiteiten eenmalig is geïndiceerd (4 maanden na resectie) en vervolgens kan plaats vinden op indicatie. Een X-thorax is niet geïndiceerd.

Bij de overige lipotumoren aan extremiteiten of romp wordt een eenmalige postoperatieve MRI scan geadviseerd en MRI onderzoek hierna alleen op indicatie. Pulmonale controles volgens algeheel sarcoom follow-up schema.

De werkgroep is van mening dat bij het myxoid/rondcelliposarcoom naast de pulmonale controle ook CT controle van het abdomen en retroperitoneum dient plaats te vinden.

8. Phylloïdestumoren

Consensus based update tot eind 2010

Phylloïdestumoren zijn zeldzame fibroepitheliale tumoren van de mamma. In de Westerse landen behoort 0,3 - 1% van alle primaire mammatumoren tot de groep van phylloïdestumoren. Het grootste deel van deze fibroepitheliale tumoren zijn goedaardige fibroadenomen en slechts 2,5% van de fibroepitheliale tumoren betreffen phylloïdestumoren. Deze groep van tumoren komt algemeen voor in een oudere leeftijdsgroep dan fibroadenomen (de gemiddelde leeftijd van presentatie is 40-50 jaar en dit is gemiddeld 15-20 jaar ouder dan bij fibroadenomen). Klinisch presenteren phylloïdestumoren zich als een unilaterale solide, palpabele en pijnloze massa met een gemiddelde grootte van 4 tot 5 cm en zijn gemiddeld groter dan fibroadenomen [Bellocq, 2003²⁰]. Er zijn verschillende pathologische classificatiesystemen van phylloïdestumoren in de literatuur beschreven maar het meest gebruikt is het classificatiesysteem volgens de World Health Organization (WHO) Working Group waarbij de phylloïdestumoren op basis van verschillende histopathologische kenmerken (cellulariteit van het stroma, atypie/pleiomorfie van het stroma, de mitotische activiteit in het stroma, de begrenzing van de tumor, de aan- of afwezigheid van heterologe elementen, de aan- of afwezigheid van stromale overgroei) worden ingedeeld in drie subgroepen: benigne, borderline en maligne phylloïdestumoren [Tse, 2005²³⁷]. Maligne phylloïdestumoren zijn zeer zeldzaam met een incidentie van 2,1 maligne phylloïdes tumoren per 1.000.000 vrouwen per jaar [Barth, 1999¹⁶].

Diagnostiek

Beeldvormend onderzoek

- Mammografie: goed begrensde afwijking, duidelijke halo, geen microcalcificaties.
- Echografie: solide, geen slagschaduw.

Pathologie onderzoek

- Bij voorkeur een dikke naald biopsie voor zekere diagnose [Komenaka, 2003¹⁴⁶]

Behandeling

- Ruime lokale resectie bij benigne en borderline phylloïdestumoren.
- Ablatio zonder okselkliertoilet bij maligne phylloïdestumoren.

Er is geen indicatie voor radiotherapie in het kader van een borstsparende behandeling bij resectie met ruime marges [Chaney, 2000³⁶; Barrow, 1999¹⁵].

- Chirurgische resectie bij lokaal recidief.

- Chemotherapie bij afstandsmetastasen (conform wekedelensarcoom)

Follow-up

Follow-up bij borderline en maligne phylloïdestumoren

Het is moeilijk om het biologisch gedrag en prognose bij phylloïdestumoren te voorspellen. Lokaal recidief kan voorkomen bij zowel benigne, borderline als maligne tumoren. De literatuur beschrijft een risico op lokaal recidief in 21%, 46% en 65% van de benigne, borderline en maligne phylloïdestumoren respectievelijk en dit risico was beduidend minder bij patiënten die chirurgisch behandeld waren met een ruime lokale resectie (recidief in 8%, 29% en 36% respectievelijk) [Moffat, 1995¹⁷⁶; Esposito, 2006⁷⁸]. Daarom is een ruime lokale chirurgische resectie de primaire therapeutische behandeling, ook bij lokale recidieven.

Metastasen op afstand zijn zeldzaam en komen voor in ongeveer 20-25% van de maligne phylloïdestumoren (meestal naar longen en skelet). Metastasering naar oksellymfeklieren is uitermate zeldzaam.

9. Retroperitoneale sarcomen

Redactionele update tot eind 2010

Van alle tumoren in het retroperitoneum is 80% maligne, meestal is sprake van een retroperitoneaal gelegen sarcoom. Ook maligne lymfomen en carcinomen secundair aan een onbekende primaire tumor komen voor in het retroperitoneum. In Nederland wordt jaarlijks bij 40 patiënten de diagnose retroperitoneaal sarcoom gesteld (2,5 per 1.000.000 personen per jaar). Dat wil zeggen dat in een gemiddelde chirurgische praktijk éénmaal per drie jaar een nieuwe patiënt wordt gezien [Van Dalen, 2001⁵²].

Diagnostiek

Diagnostiek en behandeling van patiënten met (verdenking op) retroperitoneaal sarcoom is complex, ook bij deze categorie van patiënten is vaak multimodale therapie mogelijk. Het verdient sterke aanbeveling deze patiënten te verwijzen naar een instelling met chirurgische expertise in de behandeling van dit sarcoom. Adequate preoperatieve diagnostiek is geassocieerd met beter chirurgisch resultaat. CT-scanning van het abdomen is doorgaans gemakkelijker te interpreteren dan een MRI-scan van het abdomen en wordt aanbevolen. Representatieve histologische dikke naaldbiopsies worden genomen via een route die de peritoneaalholte mijdt.

Behandeling van retroperitoneale sarcomen

De prognose van een patiënt met een retroperitoneaal sarcoom wordt bepaald door de radicaliteit van de resectie en door de histologie; de maligniteitsgraad van het sarcoom [Karakousis, 1995¹³⁶; Lewis, 1998¹⁵⁹; van Dalen, 2000⁵³]. In vergelijking met extremiteitssarcomen is de kans op een lokaal recidief bij patiënten met een retroperitoneaal sarcoom hoog. Bepalend voor de kwaliteit van de resectie is de aan- of afwezigheid van marges ten opzichte van de essentiële retroperitoneale structuren. De gecombineerde chirurgisch-radiotherapeutische behandeling heeft zijn waarde bewezen bij het sarcoom van de extremiteiten. Verondersteld moet worden dat gecombineerde chirurgisch-radiotherapeutische behandeling eveneens van waarde is bij de behandeling van het retroperitoneaal gelegen sarcoom [Sindelar, 1993²²⁴].

Diverse retrospectieve studies laten inderdaad gunstige resultaten zien van een agressieve chirurgische benadering bestaande uit resectie van de tumor met het meeverwijderen van nabijgelegen structuren, zoals colon, ureter en iliacale vaten [Doorn, 1994⁶⁷; Greiner, 1991¹⁰⁹; Gronchi, 2009]. Daarnaast wordt ook van radiotherapie een gunstig effect gerapporteerd [Sampath, 2010].

Ondanks resecties en-bloc met omliggende organen zullen marges altijd krap zijn, zodat de behandeling in principe een gecombineerde chirurgisch-radiotherapeutische planning vereist. Radiotherapie van lokalisaties in het retroperitoneum of abdomen wordt bemoeilijkt door de nabijheid van stralengevoelige organen zoals nieren en darmen. De behandelend chirurg moet bekend zijn met technieken om externe radiotherapie te faciliteren (omentumplastiek, gebruik van spacers) en de radiotherapeut beschikt bij voorkeur over de mogelijkheden om naast externe radiotherapie ook intraoperatieve- of brachytherapie te kunnen geven. Bij preoperative RT kan de tumor zelf als spacer dienen en zal de focus van de RT moeten liggen op het dorsale retroperitoneale gebied waar resectiemarges het krapst zijn.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat de optimale behandeling van het retroperitoneale sarcoom een goed voorbereide ruime resectie is, zo mogelijk voorafgegaan of gevolgd door radiotherapie van het tumorbed, eventueel na het plaatsen van een 'spacer'.

Niveau 3

Overige overwegingen

Hoewel in het algemeen bij wekedelensarcomen postoperatieve radiotherapie in staat blijkt te zijn om de recidiefkans te verminderen, zal bij retroperitoneale sarcomen de rol van radiotherapie beperkt zijn tot die situaties, waarbij er een vrijwel complete resectie is verricht en slechts op een beperkt gebied sprake is van (mogelijke) irradicaliteit. Ook zal in dergelijke gevallen de chirurg door technische voorzorgmaatregelen de bestraling zonder al te veel complicaties mogelijk moeten maken.

Aanbeveling

De behandeling van retroperitoneale sarcomen is bij aanvang al multidisciplinair en dient in een centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is - plaats te vinden. De werkgroep beveelt aan dat bij aanvang van de behandeling van patiënten met (verdenking op) retroperitoneale sarcomen preoperatief structureel en plenair overleg met alle mogelijk relevante (deel)specialisten wordt gevoerd.

10. Desmoid-type fibromatoses

Redactionele update tot de eind 2010

Fibromatosen kunnen onderverdeeld worden in oppervlakkige en diepe typen, met elk hun subtypen. Oppervlakkige fibromatosen, zoals de palmaire fibromatose (Dupuytren) komen betrekkelijk frequent voor, maar zijn relatief onschuldig. Diepe, musculo-aponeurotische fibromatosen, ook wel desmoid-tumoren genoemd of desmoid-type fibromatoses, vormen de grootste groep van borderline wekedelentumoren. De incidentie is naar schatting 0,3 per 100.000. De afwijking komt op alle leeftijden voor met een piek tussen 30 en 40 jaar en twee- tot driemaal vaker bij vrouwen dan bij mannen. Fibromatosen kunnen voorkomen in de buikwand (abdominaal desmoid), veelal gerelateerd aan een zwangerschap, in het mesenterium (intra-abdominaal desmoid), en elders, zoals in de schouderregio, romp en extremiteiten (extra-abdominaal desmoid). De etiologie is onduidelijk. Een enkele keer ontwikkelt een fibromatose zich in een littekengebied (cicatriculaire fibromatose) of na bestraling. Desmoid-tumoren vormen een karakteristiek onderdeel van de autosomaal dominant overervende aandoening Familiäre Adenomeuze Polyposis (FAP) en komen vaak, maar niet alleen intra-abdominaal voor. FAP, met manifestaties buiten het maagdarmkanaal, werd in het verleden als een apart syndroom benoemd, het Gardner-syndroom. Tegenwoordig weten we dat aan beide klinische manifestaties kiembaanmutaties in het APC (adenomeuze polyposis coli) tumorsuppressorgen ten grondslag liggen. Het is inmiddels ook duidelijk geworden dat desmoid familiair kan voorkomen in afwezigheid van polyposis coli. Dit familiair voorkomen is ook gelinkt aan mutaties in het APC-gen gaat. Zie ook de richtlijn erfelijke darmkanker op <http://www.oncoline.nl>.

Naar schatting 8-32% van de FAP-patiënten ontwikkelt desmoid-tumoren. Naast maligniteiten van de dunne darm vormt deze tumor één van de belangrijkste doodsoorzaken bij FAP-patiënten, die een profylactische colectomie ondergingen. Desmoid-tumoren bij FAP-patiënten worden vaak op relatief jonge leeftijd gevonden, evenveel bij mannen als bij vrouwen. Bij patiënten met een intra-abdominaal- of buikwanddesmoid dient de mogelijkheid van FAP altijd te worden overwogen. Het ontbreken van een positieve familieanamnese is geen reden dit onderzoek achterwege te laten: de patiënt kan immers de eerste in een familie zijn met een (spontaan verkregen) kiembaanmutatie in het APC-gen.

De symptomatologie van fibromatosen is niet specifiek. De meeste patiënten presenteren zich met een niet-pijnlijke en vrij langzaam groeiende zwelling. Om de uitbreiding van het gezwel zo exact mogelijk te bepalen is CT- en/of MRI-onderzoek vereist. Een incisiebiopsie is voor het stellen van de diagnose en een goed behandelingsplan noodzakelijk. Histopathologisch worden fibromatosen gekenmerkt door een wisselend celrijke proliferatie van (myo) fibroblasten met geringe polymorfie en zonder noemenswaardige mitoseactiviteit. Hiermee onderscheiden zij zich zowel van fibrosarcomen als van nodulaire fasciïtiden. De prolifererende cellen zijn in lange bundels gerangschikt, die onregelmatiger zijn dan van een fibrosarcoom. Het door het proces geïnfiltreerde spierweefsel laat degeneratieve veranderingen zien met vorming van reuscellen. Histopathologisch verschillen fibromatosen van volledig maligne tumoren door hun persisterend rustige histologische beeld, zelfs bij multiple recidieven. Het is uiterst discutabel of ooit progressie van fibromatose naar fibrosarcoom optreedt, hetgeen het onderscheiden van een fibromatose van een (laaggradig) fibrosarcoom uitermate relevant maakt. Immunohistologisch onderzoek laat meestal reactiviteit voor glad spierweefsel actine zien en vaak ook voor desmine, in die gebieden waar de proliferatie actief is. De karakteristieke nucleaire aankleuring voor beta catenine, en het optreden van mutaties in het beta catenine gen kunnen diagnostisch worden gebruikt en hebben zelfs een voorspellende waarde voor klinische gedrag. Er bestaat een DD met low grade fibromyxoid sarcoom.

Fibromatosen blijken steeds een diploïd DNA-gehalte te hebben. Er worden echter klonale chromosomale afwijkingen gezien bij ongeveer 90% van de oppervlakkige fibromatosen als carpale tunnelsyndroom, Dupuytren's contractuur en peniele fibromatose (Peyronie), die voornamelijk numeriek zijn. Ongeveer 30% van de musculo-aponeurotische fibromatosen heeft klonale chromosomale afwijkingen, waaronder afwijkingen van de lange arm van chromosoom 5, waar ook het APC-gen is gelokaliseerd. Dit geldt ook voor patiënten met abdominale fibromatose bij polyposis coli. Fibrosarcomen daarentegen hebben volledig andere chromosomale afwijkingen, voornamelijk structureel, met complexe karyotypen.

Behandeling van desmoid-type fibromatose

De veelgebruikte term 'agressieve fibromatose' benadrukt het lokaal maligne gedrag, gekenmerkt door sprieterige, infiltratieve groei. Dit leidt tot een hoog percentage lokale recidieven, die meestal optreden binnen drie jaar na de primaire resectie. De behandeling richt zich vooral op het beperken van recidieven en de bijkomende mutilaties. Bij asymptomatische ziekte met langzame of zelfs zonder evidente progressie, dient na het stellen van de diagnose een primair expectatief beleid zeker ook overwogen te worden [Fiore, 2009⁸⁴; Lev, 2007¹⁵⁶].

De chirurgische behandeling bij (symptomatische) progressieve ziekte bestaat uit een ruime resectie tot in het gezonde weefsel, eventueel gecombineerd met radiotherapie, met name wanneer de kans op een recidief hoog is, zoals bij positieve resectievlakken. De rol van radiotherapie blijkt uit een recent overzichtartikel, waarin alle Engelstalige publicaties werden verzameld: lokale controle na radiotherapie alleen bedraagt 78% ten opzichte van 61% voor chirurgie en 75% voor chirurgie en postoperatieve radiotherapie. Zelfs indien onderscheid werd gemaakt tussen patiënten met vrije en niet-vrije resectiemarges en patiënten met een primaire en recidieftumoren, werd de beste lokale controle bereikt na radiotherapie alleen of na chirurgie en radiotherapie [Nuyttens, 2000¹⁸⁸]. Zoals gezegd is ruime chirurgische resectie de eerste keuze bij patiënten met desmoid-type fibromatosen. In geval dit echter ernstige mutilatie met zich mee zou brengen of indien er sprake is van een inoperabel proces, kan gekozen worden voor radiotherapie alleen. De hier geschetste rol van radiotherapie als enige behandeling bij deze tumoren berust op enkele kleine series uit de literatuur en wordt momenteel in EORTC-verband bestudeerd.

Voor de keuze van de bestralingstechniek worden de richtlijnen voor maligne wekedelentumoren gevolgd, waarbij bij de vaststelling van het doelgebied rekening gehouden moet worden met de zeer infiltrerende groeiwijze met lange sprieterige uitlopers. In het algemeen lijkt te kunnen worden volstaan met een dosis van 50-60 Gy in fracties van 2 Gy. Voor intrabdominale gelocaliseerde desmoid-tumoren met hun grote associatie met FAP geldt dat initieel een conservatieve benadering gerechtvaardigd is. [Nieuwenhuis, 2010]. Zie ook richtlijn erfelijke darmkanker op <http://www.oncoline.nl/erfelijke-darmkanker>.

In de literatuur zijn ook meldingen van respons op hormonale therapie en chemotherapie bij deze tumoren terug te vinden. Deze therapieën worden met name gebruikt bij patiënten met intra-abdominale desmoid-tumoren, waarbij een lokale behandeling met chirurgie en of radiotherapie vaak onmogelijk is. Ook van sulindac en andere NSAID's zijn responses gedocumenteerd. Responses zijn traag, en therapieën dienen derhalve niet bijgesteld te worden bij stabiele ziekte, maar op geleide van toxiciteit.

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat na elke resectie van perifere desmoid tumoren radiotherapie moet worden overwogen. Er zijn aanwijzingen dat bij inoperabiliteit of als een te mutilerende ingreep noodzakelijk is, radiotherapie als monotherapie overwogen kan worden. Andere behandelingen dan chirurgie en radiotherapie zijn nog experimenteel.

Niveau 3

Chirurgie moet als primaire therapie alleen bij perifere of buikwand- desmoïdtumoren worden toegepast; voor intra-abdominale desmoïdtumoren dient chirurgie alleen op strikte en beperkte indicatie te worden toegepast.

Niveau 3: C Lynch 1996, Sturt 2006, Nieuwenhuis 2010

Overige overwegingen

Aggressieve fibromatosen komen vaak bij relatief jonge mensen voor. De nadelen van radiotherapie zijn onder andere fibrose, oedeem, fractuurkans en tumorinductie. Na een eerste resectie van een primaire tumor zal, zelfs na een niet-ruime ingreep, niet in alle gevallen een recidief optreden. Men kan op voorwaarde van een nauwgezette controle een afwachtend beleid overwegen, indien men bij een recidief zonder veel nadelen voor de patiënt alsnog kan opereren [Spear, 1998²²⁸]. Bij tumoren dichtbij kritische structuren of bij chirurgie voor een recidief lijkt postoperatieve radiotherapie aangewezen. Gezien het gunstige effect van radiotherapie is mutilerende chirurgie alleen als uiterste mogelijkheid geïndiceerd. De keuze van de juiste behandeling van desmoid-type fibromatosen is van veel factoren afhankelijk en dient plaats te vinden in een centrum - een

instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat ook de behandeling van patiënten met een agressieve fibromatose in multidisciplinair verband moet plaatsvinden waarbij bovenstaande voor- en nadelen van de behandelingsmodaliteiten door een expertgroep in overleg met de patiënt afgewogen moeten worden.

11. Regionale geïsoleerde perfusie Consensus based update tot eind 2010

Met deze methode is het mogelijk zonder groot risico van ernstige toxiciteit hoge doses cytostatica toe te dienen in de extremiteiten. Voor het wekedelensarcoom waren de eerste resultaten met cytostatica eventueel in combinatie met hyperthermie, teleurstellend. Data met de toevoeging van Tumor Necrose Factor (TNF-) zijn hoopgevend. Het toegevoegde antitumor-effect van TNF berust op een selectieve totale destructie van het tumorvaatbed en een verhoogde concentratie van Melfalan in de tumor [Verhoef, 2007²⁴⁵; Hoekstra 2008¹²¹]. De tumoren reageren meestal met een acute verweking als uiting van weefselversterf, gevolgd door tumorregressie waardoor de tumor mobiel wordt en doorgaans resectabel. De responspercentages voor wekedelensarcomen genoemd in de verschillende studies hebben een ruime variatie. Over het algemeen is er een remissie van de tumor ongeveer 80% van de casus, waarbij er in ongeveer 30% een complete remissie wordt beschreven en in ongeveer 50% een partiële remissie. Een anatomische of functionele amputatie kon in de beschreven series bij 80% van de patiënten worden voorkomen. Leeftijd of een subtype sarcoom, eerdere perfusie of eerdere radiotherapie vormen geen contra-indicatie voor een geïsoleerde ledemaat perfusie. Indien een ledemaat bedreigd is door de lokale ziekte en veel klachten geeft, kan ook bij een Stadium IV sarcoom een perfusie overwogen worden. Na perfusie kan postoperatieve radiotherapie nog gegeven worden.

Conclusie

Een amputatie van een ledemaat kan worden voorkomen door het wekedelensarcoom eerst te behandelen met een regionale geïsoleerde perfusie met TNF- en Melfalan.

Niveau 3

Aanbeveling

Indien een anatomische of functionele ledemaatamputatie wordt overwogen als behandeling, adviseert de werkgroep te overleggen met een centrum - een instelling waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT is - dat regionale geïsoleerde perfusie toepast.

12. Metastasectomie Consensus based update tot eind 2010

Het wekedelensarcoom metastaseert bij voorkeur naar de longen. In 70% van de gevallen worden alléén longmetastasen vastgesteld, al of niet in combinatie met een lokaal recidief. Ongeveer 20% van deze patiënten heeft slechts een beperkt aantal longmetastasen, waarvoor metastasectomie overwogen kan worden. Indien een R0 resectie is uitgevoerd (eventueel volgend op een adequate behandeling van het lokaal recidief) is de vijfjaarsoverleving 35% [Geel, 1996¹⁰¹; Blackmon 2009²⁶; Chen 2009³⁹]. Ook van reresectie van longmetastasen is in een selecte groep van patiënten een vijfjaarsoverleving bij 35% van de patiënten gezien [Weiser, 2000²⁴⁸; Billingsley, 1999²⁵]. Intensieve follow-up na resectie van longmetastase(n) wordt geadviseerd [Geel, 1996¹⁰¹; Billingsley, 1999²⁵; Maniwa, 2000¹⁶⁹; Blackmon 2009²⁶; Chen 2009³⁹]. In de literatuur zijn geen relevante gegevens over de combinatie chemotherapie en metastasectomie beschikbaar.

Conclusie

Als naar het oordeel van de chirurg longmetastase(n) resectabel zijn, verdient metastasectomie de voorkeur vanwege het te verwachten overlevingsvoordeel.

Niveau 2

Overige overwegingen

De rol van stereotactische radiotherapie met ablatief dosisschema is voor longmetastasen van een wekedelensarcoom nog niet onderzocht, maar kan -gezien de geringe toxiciteit- worden overwogen.

Aanbeveling

Er wordt geadviseerd dat chirurgische behandeling van longmetastasen - indien resectabel - van het wekedelensarcoom de voorkeur heeft boven chemotherapie.

13. Evaluatie implementatie richtlijn Wekedelentumoren 2003

De Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren (NWWDT) heeft in 2003 de herziening gepubliceerd van de multidisciplinaire richtlijn voor de diagnose, behandeling en zorg voor patiënten met een wekedelensarcoom. De werkgroep heeft zich daarna ten doel gesteld de implementatie van deze richtlijn in de dagelijkse praktijk te realiseren. In de NWWDT zitten vertegenwoordigers uit alle regio's van het IKNL, deze regionale werkgroepen implementeren de richtlijn. In een aantal regio's heeft een goed lopende multidisciplinaire werkgroep in een referentiecentrum zich uitgebreid om zo een regionale taak te realiseren. In andere regio's is een nieuwe werkgroep ontstaan.

Doelstelling

In maart 2006 is door de NWWDT bij het toenmalige VIKC de vraag neergelegd om in een multiregionale documentatiestudie het gebruik van de huidige richtlijn in kaart te gaan brengen. Het doel van deze documentatiestudie betrof het inzichtelijk maken van het gebruik van de landelijke richtlijn in de praktijk met betrekking tot de wijze van diagnostiek en behandeling van wekedelensarcomen en de verslaglegging door de patholoog.

De bovengenoemde studie is uitgevoerd om te inventariseren in hoeverre deze richtlijn in de toenmalige IKA (Amsterdam) en de IKST (Enschede) regio ook daadwerkelijk wordt gevolgd. De doelstellingen van de studie waren drieledig:

1. het in kaart brengen van het toepassen van de landelijke richtlijn in de praktijk met betrekking tot de wijze van diagnostiek en behandeling van wekedelensarcomen en de bewerking van het preparaat en de verslaglegging door de patholoog;
2. het traceren van knelpunten in het traject van diagnostiek en behandeling en bewerking van het preparaat en verslaglegging door de patholoog;
3. het opstellen van aanbevelingen en werkafspraken, gebaseerd op bovenstaande knelpunten, om de diagnostiek en behandeling van wekedelensarcomen te optimaliseren.

De follow-up is ten tijde van dit rapport nog niet lang genoeg om deze in kaart te brengen en is derhalve niet het primaire doel van dit rapport. Hier zal in een later stadium over gerapporteerd worden.

Stand van zaken

De rapportage is afgerond. Het rapport is te vinden in de digitale bibliotheek van het IKNL op <http://www.ikcnet.nl/bibliotheek/index.php?id=1802>.

14. Werkgroep

Voor de revisie van de richtlijn hebben de leden van de NWWDT een multidisciplinaire werkgroep samengesteld van personen die expertise hebben op het gebied van de geïnventariseerde knelpunten. Alle leden van de werkgroep waren door hun betreffende wetenschappelijke- of beroepsvereniging gemandateerd.

Samenstelling

Een multidisciplinaire werkgroep heeft de conceptrichtlijn voorbereid. Door het multidisciplinaire karakter van de NWWDT kon ook speciale aandacht naar de afstemming en continuïteit van zorg gaan. Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines. De werkgroep werd procedureel, methodologisch en secretariaal ondersteund door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO heeft ondersteuning geboden bij het strategisch zoeken naar literatuur.

Leden

- Prof. dr. M.F. von Meyenfeldt, chirurg-oncoloog, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, voorzitter
- Dr. M. Brink, epidemioloog, Integraal Kankercentrum Nederland

- Dr. F. van Coevorden, chirurg-oncoloog, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
- Dr. D. Creytens, patholoog, Universitair Ziekenhuis Antwerpen
- Dr. Th. van Dalen, chirurg-oncoloog, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Diaconessenhuis Utrecht
- Prof. dr. A.J. Gelderblom, internist-oncoloog, Nederlandsche Internisten Vereeniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- Dr. R.L.M. Haas, radiotherapeut, Nederlandse Vereniging van Radiotherapie en Oncologie, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
- Prof. dr. H.J. Hoekstra, chirurg-oncoloog, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Prof. dr. P.C.W. Hogendoorn, patholoog, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- Dr. D. de Jong, patholoog, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
- Dr. J.M.A. de Jong, radiotherapeut-oncoloog, Nederlandse Vereniging van Radiotherapie en Oncologie, Mastro Clinic Maastricht
- Drs. R.B. Keus, radiotherapeut-oncoloog, Nederlandse Vereniging van Radiotherapie en Oncologie, Arnhems Radiotherapeutisch Instituut
- Dr. P.H.A. Nijhuis, chirurg-oncoloog, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, VieCuri Medisch Centrum voor noord Limburg
- Prof. dr. P.A.A. Pauwels, patholoog, Universitair Ziekenhuis Antwerpen
- Dr. E. Pras, radiotherapeut-oncoloog, Nederlandse Vereniging van Radiotherapie en Oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. C.S.P. van Rijswijk, radioloog, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- J.M.J. Smit-van der Linden, oncologieverpleegkundige, V&VN Oncologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. Y. Snel, Integraal Kankercentrum Nederland, procesbegeleider tot 1 januari 2010
- L.K. Tang-Liu, Integraal Kankercentrum Nederland, secretaris vanaf 1 januari 2010
- Drs. Th. van Vegchel, Integraal Kankercentrum Nederland, procesbegeleider vanaf 1 januari 2010
- Dr. C. Verhoef, chirurg-oncoloog, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- G.E. Verweij, Integraal Kankercentrum Nederland, secretaris tot 1 januari 2010
- Dr. W.V. Vogel, nucleair geneeskundige, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
- Drs. A.J. Wijnmaalen, radiotherapeut-oncoloog, Nederlandse Vereniging van Radiotherapie en Oncologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Drs. H.K. Wijrdeman, radiotherapeut-oncoloog, Nederlandse Vereniging van Radiotherapie en Oncologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- J.M. van der Zwan MSc, Integraal Kankercentrum Nederland, epidemiologisch onderzoeker

Werkwijze

De voorbereidingsfase is gedaan door de leden van de NWWDT. Op basis van de resultaten van het documentatieproject en het doornemen van de huidige richtlijn (2003) is een knelpuntanalyse opgezet. Deze is uitgezet in mei/juni 2008 bij de wetenschappelijke verenigingen, de regionale (ikc) tumorwerkgroepen en de NFK. De resultaten van de knelpuntanalyse zijn door de leden van de NWWDT besproken in juni 2008, waarbij besloten is de vier belangrijkste knelpunten evidence based uit te werken. De werkgroep heeft per knelpunt een subwerkgroep samengesteld.

De werkgroepleden hebben systematisch literatuur gezocht en beoordeeld. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De besluitvorming binnen de werkgroep wordt in hoge mate geleid door de wetenschappelijke evidentie die ten aanzien van de richtlijn en onderdelen ervan wordt gevonden. Bij een laag niveau van evidentie wordt op basis van consensus besloten. Indien geen consensus kan worden bereikt, wordt hiervan melding gemaakt in de richtlijn. Besluitvorming heeft in de plenaire werkgroep plaatsgevonden.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn, die in de zomer van 2010 aan de regionale

tumorwerkgroepen en de landelijke betrokken verenigingen met verzoek om commentaar is voorgelegd. Na verwerking van de commentaren is de definitieve versie van de richtlijn medio 2011 ter autorisatie aangeboden aan de Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV), de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO), de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) en de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH). De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO), de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en de Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN) worden gevraagd in te stemmen met de inhoud. Na autorisatie is de richtlijn vastgesteld.

15. Probleemomschrijving en uitgangsvragen

Zoals in de aanleiding genoemd is de revisie van de richtlijn wekedelentumoren gebaseerd op de beantwoording van een viertal knelpunten, gevolgd uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten(vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen. De uitgangsvragen zijn de vragen die naar de mening van de werkgroep relevant zijn voor de diagnostiek bij patiënten met een wekedelentumor en de verdere diagnostiek, behandeling, begeleiding en follow-up van patiënten met een wekedelensarcoom. Deze vragen waren de leidraad bij het opstellen van de richtlijn:

Behandeling van GIST

Gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) worden in de praktijk steeds beter herkend (er wordt op gewezen dat artsen zich dienen te houden aan de WHO-classificatie waarvoor moleculaire mutatie-analyse een essentieel onderdeel uitmaakt), maar over het vervolg wat betreft optimale behandeling bestaat onduidelijkheid.

Voor dit onderdeel is de werkgroep uitgegaan van de recente consensus-based ESMO (2010) en NCCN (2009) richtlijnen. Deze literatuur is door middel van ADAPTE (<http://www.adapte.org>) systematisch gescoord op niveau van bewijs.

Preoperatieve versus postoperatieve radiotherapie

In de richtlijn uit 2003 wordt voorkeur gegeven aan sparende chirurgie in combinatie met postoperatieve radiotherapie; alleen bij twijfel over haalbaarheid van ruime tumorvrije marges preoperatieve radiotherapie te overwegen. De voordelen van preoperatieve t.o.v. postoperatieve radiotherapie zijn inmiddels beter benoembaar.

Uitgangsvragen

- Welke voor- en nadelen van preoperatieve t.o.v. post-operatieve radiotherapie zijn te benoemen?
- Aanvullende vraag: Wat zijn indicaties voor radiotherapie bij laaggradige tumoren?

Diagnostiek en behandeling van lipotumoren

Onder de noemer 'lipotumoren' vallen verschillende ziektes van de weke delen waarvoor aparte aanpak vereist is, zoals laaggradige lipotumoren die locoregionaal invaseren, chemo- en radiogevoelige myxoid liposarcomen en hooggradige lipotumoren.

Uitgangsvragen

- Welke typen laaggradige lipotumoren kunnen m.b.v. MRI worden gediagnosticeerd, en wat is dan het beleid?
- Heeft een CT-thorax in combinatie met CT-abdomen bij myxoid liposarcomen meerwaarde boven een CT-thorax alleen?
- Wordt een tweede tumor na diagnose van myxoid liposarcoom behandeld als een primaire tumor d.w.z. middels chirurgie in combinatie met radiotherapie, of middels systemische behandeling?

Organisatie van zorg

Wat betreft de organisatie van de zorg voor patiënten met een wekedelentumor dient de richtlijn in te gaan op de actuele discussies rondom centralisatie binnen de oncologie. In feite zou het gegeven van weinig beschikbaar wetenschappelijk bewijs al kunnen pleiten voor centralisatie. Tegelijk moet worden geconstateerd dat het beschikbare bewijs voor een betere behandeling door een 'centrum' niet sterk is. Met een centrum wordt in deze richtlijn een instelling bedoeld waarin een multidisciplinair team actief is waarvan tenminste één van de teamleden lid van de NWWDT.

Uitgangsvragen

- Welke (patiënt)criteria kunnen worden gehanteerd om tot doorverwijzing van een patiënt naar een gespecialiseerd centrum te besluiten?
- Welke zijn de criteria voor de samenstelling van het multidisciplinaire team in een gespecialiseerd centrum?
- Welke handelingen dienen in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden?

16. Wetenschappelijke onderbouwing en verantwoording

Wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Inleiding

In de inleiding van elk hoofdstuk wordt aangegeven op welke vragen het hoofdstuk een antwoord geeft.

Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (daardoor de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Tabel 1: Diagnostische tests: indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische test;
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische test een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden)

Tabel 2: Interventiestudies (preventie of therapie): indeling van onderzoeksresultaten naarmate van bewijskracht

A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt -controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Tabel 3: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op
1	minimaal 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	minimaal 1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Deze indeling is vooral geschikt voor het beoordelen van de waarde van therapeutische interventies. De waarde van diagnostische en prognostische factoren kunnen niet door gerandomiseerd onderzoek worden beoordeeld. Derhalve kan voor deze vaak zeer uitgebreid onderzochte factoren, hooguit een niveau 3 worden aangegeven.

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

Literatuur

Elk onderdeel wordt afgesloten met een alfabetische literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

Verantwoording

Het Integraal Kankercentrum Nederland - de voormalige Vereniging van Integrale Kankercentra - bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. De integrale kankercentra zijn opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast hebben zij een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL; <http://www.iknl.nl>) is buiten de ontwikkeling van multidisciplinaire richtlijnen voor de oncologische en palliatieve zorg ook bezig met het faciliteren van het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE Instrument (Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation, <http://www.agreecollaboration.org>), gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

1. **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
2. **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
3. **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
4. **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
5. **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.

Onafhankelijkheid

Onafhankelijkheid van de opstellers betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep. De hieronder weergegeven belangenverklaringen geven dit weer:

Richtlijn: Wekedelentumoren (2.0)

	Consultatie / advisering	Wetenschappelijk onderzoek	Congres / andere reis	Cursus
Prof. dr. M.F. von Meyenfeldt	Nutricia	-	Sanofi-Aventis	-
Dr. M. Brink	-	-	-	-
Dr. F. van Coevorden	Novartis, Covidien	-	Novartis, Covidien	Novartis, Johnson & Johnson
Dr. D. Creytens	-	-	-	-
Dr. Th. van Dalen	Novartis, Astra-Zeneca, Pfizer	-	Novartis, Astra-Zeneca, Pfizer	-
Prof. dr. A.J. Gelderblom	Novartis, Pfizer	Novartis, Pfizer	-	-
Dr. R.L.M. Haas	-	-	-	-
Prof. dr. H.J. Hoekstra	-	-	-	-
Prof. dr. P.C.W. Hogendoorn	-	-	-	-
Dr. D. de Jong	-	-	-	-
Dr. J.M.A. de Jong	-	-	-	-
Drs. R.B. Keus	-	-	-	-
Dr. P.H.A. Nijhuis	-	-	-	-
Prof. dr. P.A.A. Pauwels	-	-	-	-
Dr. E. Pras	-	-	-	-
Dr. C.S.P. van Rijswijk	-	-	-	-
J.M.J. Smit-van der Linden	-	-	Combi-Care, MediReva	-
Dr. Y. Snel	-	-	-	-
L.K. Tang-Liu	-	-	-	-
Drs. Th. van Vegchel	-	-	-	-
Dr. C. Verhoef	-	-	-	-
G.E. Verweij	-	-	-	-
Dr. W.V. Vogel	-	-	-	-
Drs. A.J. Wijnmaalen	-	-	-	-
Drs. H.K. Wijrdeman	Sanofi-Aventis	-	-	-
J.M. van der Zwan MSc	-	-	-	-

Notities

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

1	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Tabel 1. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht, voor artikelen betreffende interventie

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie

B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Tabel 2. Niveau van de conclusie op basis van de literatuuranalyse

1	gebaseerd op één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	gebaseerd op ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	gebaseerd op één onderzoek van niveau A2 of B, of op onderzoek van niveau C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.