

Richtlijn

**Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen
(herziening)**

Richtlijn

Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen (herziening)

Colofon

Richtlijn Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen (herziening)

ISBN: 90-76906-68-8

© 2003, Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren (NWWDT)

Postbus 19079, 3501 DB Utrecht

Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten) kunt u zich wenden tot de uitgever.

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

Tel. (0172) 47 61 91

E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of op enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaars, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

EBRO

De richtlijn 'Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialist in het kader van de Meerjarenaafspraken (1998) Curatieve Somatische Zorg met het ministerie van VWS dat voor het EBRO-programma de financiële middelen ter beschikking stelt.

Initiatief:

Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren

In samenwerking met:

Vereniging van Integrale Kankercentra

Participerende wetenschappelijke verenigingen:

Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Advies en methodologische ondersteuning:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

In het kader van het programma:

‘Ontwikkelen en implementeren van Medisch Specialistische Richtlijnen’
van de Orde van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

	Voorwoord	7
	Nederlandse werkgroep weke delen tumoren	8
	In deze richtlijn gebruikte afkortingen	10
	Algemene inleiding	11
1	Epidemiologie	17
2	Wat maakt een weke delen tumor verdacht voor maligniteit?	21
3	Beeldvormende diagnostiek	25
4	Invasieve diagnostiek (pathologie)	41
5	Chirurgische planning en behandeling	59
6	Postoperatieve stadiëring en definitief behandelingsplan en follow-up	63
7	Radiotherapie	67
8	Chemotherapie	81
9	Fysiotherapie	87
10	Communicatie en organisatie van zorg	89
11	Implementatie van de richtlijn	93
	Bijlagen	97
1	Stroomdiagram diagnostiek	99
2	WHO 2002 classification of soft tissue tumors	101
2.1	Gradering van weke delen tumoren	103
3	TNM-stadiëring 2002	105
4	Follow-up	109
5	Eisen aan beschikbaarheid van gegevens tijdens multidisciplinair overleg	111
6	Gastro-intestinale stroma tumoren (GIST)	113
7	Phylloides tumoren	115
8	Retroperitoneale sarcomen	117
9	Desmoid-type fibromatoses	121
10	Regionale geïsoleerde perfusie	125
11	Metastasectomie	127
12	CBO-enquête ‘Multidisciplinaire samenwerking weke delen tumoren’	129
13	Procedure van richtlijnontwikkeling	131

Voorwoord

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 500 nieuwe patiënten met een weke delen sarcoom gezien. Verdeeld over het land betreft dit per ziekenhuis slechts een paar patiënten per jaar. Door de grote verscheidenheid in presentatie, lokalisatie en subtypering, samen met de diversiteit aan behandelingsopties is het verkrijgen van individuele expertise moeilijk.

Om die reden heeft de Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren (NWWDT) een poging gedaan om tot een nationale consensus te komen, hetgeen in 1993 geresulteerd heeft in het opstellen van een richtlijn voor diagnostiek en behandeling van weke delen tumoren. Of die richtlijn in het algemeen geresulteerd heeft in een verbetering van de kwaliteit van de diagnostiek en de behandeling van weke delen sarcomen valt moeilijk na te gaan. Uit een studie, recent uitgevoerd in de IKN-regio, is echter gebleken dat een aanzienlijk deel van de patiënten niet volgens de huidige richtlijnen behandeld werd.¹

Sinds het verschijnen van de 'Nationale consensus weke delen tumoren' in 1994 is er acht jaar verstreken en werd het weer tijd de richtlijnen kritisch te bestuderen. Bovendien moesten de hernieuwde richtlijnen voldoen aan de kwaliteitseisen die geformuleerd werden op initiatief van het Landelijk Oncologisch Beraad. Deze eisen werden gerealiseerd in samenwerking met de Vereniging van Integrale Kankercentra en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

De leden van de NWWDT hebben zich ten eerste ingespannen om een herziene richtlijn, op te stellen die inderdaad voldoet aan de kwaliteitseisen. Het is geen gemakkelijke taak geweest. Zeker niet omdat voor de behandeling van patiënten met weke delen sarcomen goed onderbouwd wetenschappelijk bewijs nogal eens ontbreekt. Desondanks is de werkgroep verheugd u deze herziene tekst te kunnen aanbieden.

Wij hopen van harte dat deze richtlijn, samen met de recente folder voor patiënten, van de afdeling Voorlichting van de Nederlandse Kanker Bestrijding/KWF, bijdraagt tot een verdere verbetering van de diagnostiek en behandeling in al zijn facetten voor patiënten met een weke delen sarcoom.

Dr. A.N. van Geel,

Namens de leden van de Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren

Literatuur

1. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma-compliance with guidelines. Cancer 2001 Jun;1;91(11):2186-95.

Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren

Bestuur

- Dr. A.N. van Geel, chirurg-oncoloog, Erasmus MC/Daniël den Hoed, Rotterdam, voorzitter
- Prof. dr. W.M. Molenaar, patholoog, Academisch Ziekenhuis Groningen, secretaris
- H.K. Wijrdeman, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, penningmeester
- A.H.H. Bongaerts, radiodiagnost, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen

Leden

- Dr. J.W.W. Coebergh, arts-epidemioloog, Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven
- Dr. F. van Coevorden, chirurg, NKI/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. Th. van Dalen, chirurg, Diakonessenhuis, Utrecht
- Dr. W.T.A. van der Graaf, internist, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Prof. dr. U.J.G.M. van Haelst, patholoog, Nijmegen
- Dr. A. Hennipman, chirurg, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Utrecht
- Dr. K. Hoekman, internist, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. dr. H.J. Hoekstra, chirurg-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Dr. Q.G.C.M. Hoesel, internist, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Prof. dr. P.C.W. Hogendoorn, patholoog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. J.M.A. de Jong, radiotherapeut, Radiotherapeutisch Instituut Limburg, Maastricht
- R.B. Keus, radiotherapeut, Arnhem RadioTherapeutic Institute (ARTI), Arnhem
- Prof. dr. M.F. von Meyenfeldt, chirurg-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Dr. P. Pauwels, patholoog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- J.L. Peterse, patholoog, NKI/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- E. Pras, radiotherapeut, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- Prof. dr. S. Rodenhuis, internist, NKI/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
- J.G.J. Roussel, chirurg, Gelre ziekenhuizen, Locatie Lukas, Apeldoorn
- Dr. C. Seynaeve, internist, Erasmus MC/Daniël den Hoed, Rotterdam
- Dr. M.J.A. Smid-Geirnaerd, radioloog, Oosterscheldeziekenhuis, Goes
- Prof. dr. A.H.M. Taminiau, orthopaedisch chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. J.A.M. van Unnik, patholoog n.p., Bosch en Duin
- Dr. R. Vree, chirurg, Diaconessenhuis, Leiden
- A.J. Wijnmaalen, radiotherapeut, Erasmus MC/Daniël den Hoed, Rotterdam

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

- Dr. P.F.W.M. Rosier, arts, senior-adviseur richtlijnontwikkeling CBO, Utrecht
- Dr. J.J.E. van Everdingen, adjunct-directeur medisch specialistische kwaliteit CBO, Utrecht

Vereniging van integrale kankercentra

- Dr. V.C.M. Kuck-Koot, arts klinisch-epidemioloog, Integraal Kankercentrum Midden-Nederland en Julius Centrum, Utrecht
- Drs. S. Willems-Bootsma, Integraal Kankercentrum Midden-Nederland, Secretariaat Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren

In deze richtlijn gebruikte afkortingen:

CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
IKMN	Integraal Kankercentrum Midden-Nederland
IKZ	Integraal Kankercentrum Zuid
KWF	Nederlandse Kankerbestrijding KWF (Vroeger: Koningin Wilhelmina Fonds)
LOB	Landelijk Oncologisch Beraad
NWWDT	Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren
VIKC	Vereniging van Integrale Kankercentra
WHO	World Health Organisation

Algemene inleiding

Aanleiding

Op 29 oktober 1993 werd de eerste consensusbijeenkomst 'Diagnostiek en behandeling van weke delen sarcomen' gehouden. Deze bijeenkomst resulteerde in de eerste Nederlandse consensusrichtlijn over dit onderwerp en sindsdien wordt landelijk gestreefd volgens dit protocol te werken. De indruk bestaat dat met deze consensus verbetering is ontstaan in met name het diagnostisch traject en vooroverleg met de regionale kankercentra.

Een aantal ontwikkelingen noopte echter tot een herziening van deze tekst. In de eerste plaats is het format van de op te stellen herziene tekst gewijzigd, met veel meer nadruk op feiten die gestaafd worden door adequate studies en formuleringen, die naderhand zijn te toetsen op de kwaliteit van de behandeling.

De tijd dat 'alle sarcomen ongeveer hetzelfde behandeld worden' is voorbij. Bovendien zijn op het gebied van de medische oncologie ontwikkelingen gaande, zoals voor de gastro-intestinale stromatumor, alsmede tumornecrosefactor-alfa voor perfusiedoeleinden.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse tweedelijnspraktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren 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 weke delen tumor. De richtlijn wil ook aanknopingspunten bieden voor bijvoorbeeld het opstellen van transmurale afspraken of lokale protocollen. Voor de implementatie van deze richtlijn zal het opstellen van lokale protocollen bevorderlijk zijn.

Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is bedoeld voor zorgverleners die te maken kunnen krijgen met een patiënt met tekenen van een weke delen tumor, 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 (oncologie)verpleegkundigen en paramedici, die betrokken zijn bij de zorg voor bovengenoemde patiënten.

Definitie en classificatie

Onder weke delen sarcomen worden door de werkgroep gerekend de niet-epitheliale maligne tumoren, met uitzondering van de tumoren van bloedvormende organen, lymfeklieren, het bot en het centrale zenuwstelsel. Tumoren van het perifere zenuwstelsel worden door de werkgroep in het kader van deze richtlijn wél als weke delen sarcomen beschouwd. Niet-epitheliale tumoren van inwendige organen, zoals de tractus digestivus (de gastro-intestinale stromatumor of GIST) en mamma (cystosarcoma phylloides) staan in deze richtlijn in de bijlagen beschreven, evenals de desmoid-type fibromatoses (zie *bijlagen 6, 7 en 9*). Verder is in deze richtlijn een bijlage opgenomen betreffende retroperitoneale sarcomen (*bijlage 8*).

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-saroom wordt in deze richtlijn niet besproken. Kindertumoren (<16 jaar) zijn, vanwege de specifieke problematiek, buiten beschouwing gelaten.

In deze richtlijn wordt onder het begrip ‘ruime resectie’ verstaan: de door Enneking gehanteerde definitie ‘ruim en radicaal’. Onder ‘niet-ruime resectie’ wordt verstaan: ‘marginaal en intralaesionaal’. De begrippen ‘radicaal’ en ‘niet-radicaal’ worden gebruikt in de verslaglegging van het pathologieonderzoek.

De werkgroep is bij de indeling van weke delen sarcomen uitgegaan van de nieuwe classificatie volgens de World Health Organisation (WHO) (*bijlage 2*). Zie *hoofdstuk 4* voor toelichting.

In bijlagen zijn opgenomen: ‘Stroomdiagram diagnostiek’; ‘Histo-pathologische classificatie en gradering’; ‘TNM-stadiëring’; ‘Follow-up’; ‘Minimale eisen voor multidisciplinaire verslaglegging’; ‘Regionale geïsoleerde perfusie’ en ‘Metastasectomie’.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De uitgangsvragen zijn de vragen die naar de mening van de werkgroep relevant zijn voor de diagnostiek bij patiënten met een weke delen tumor en de verdere diagnostiek, behandeling, begeleiding en follow-up van patiënten met een weke delen saroom. Deze vragen waren de leidraad bij het opstellen van de richtlijn:

- Welk onderzoek draagt bij aan een efficiënte en betrouwbare beeldvormende diagnostiek en welke volgorde van diagnostiek dient men aan te houden?
- Welke eisen kunnen worden gesteld aan het verkrijgen van een histologische diagnose?
- Wat zijn zinvolle therapeutische mogelijkheden van chirurgie?
- Welke eisen kunnen worden gesteld aan de inzending en bewerking van het pathologiepreparaat en hoe dient de verslaglegging plaats te vinden?
- Wat zijn zinvolle therapeutische mogelijkheden van radiotherapie?
- Wat zijn zinvolle chemotherapeutische mogelijkheden?

- Welke eisen worden gesteld aan de zorgorganisatie voor een optimale opvang, behandeling en nazorg?
- Welke (routine)onderzoeken dienen, op welk moment, te worden verricht gedurende de follow-up, gericht op het vinden van behandelbare recidieven of metastasen? Wat is de minimale duur van de follow-up?

Er is voorafgaand aan de opstelling van de richtlijn een enquête gehouden onder de medisch-specialisten die met de zorg voor een patiënt met een weke delen saroom in aanraking zouden kunnen komen. (VWS-CBO Gepast Gebruik-programma; project 9, ministerie VWS subs.no. 40203) De enquête was vooral gericht op de interdisciplinaire communicatie en de coördinatie en organisatie van zorg. Een kort verslag daarvan en de daaruit voortvloeiende consequenties zijn weergegeven in *hoofdstuk 10* en *bijlage 12* ‘Communicatie en organisatie van zorg’.

Samenstelling werkgroep

De aard van de afwijking heeft een multidisciplinaire werkgroep ter voorbereiding van deze conceptrichtlijn noodzakelijk gemaakt (CBO-programma ‘Gepast Gebruik’, ministerie van VWS). Door het bestaan van de Nederlandse Werkgroep Weke Delen Tumoren (NWWDT) en door het bestaan van een eerdere VIKC/CBO-richtlijn ‘Weke delen sarcomen’ (1993) is dit uitgangspunt gemakkelijk aanvaard. Door het multidisciplinaire karakter van de NWWDT kon ook speciale aandacht naar de afstemming en continuïteit van zorg gaan. De leden van de NWWDT zijn afgevaardigden van de regionale IKC’s, waarbij gelet wordt op een goede verdeling van specialisten werkzaam in een academisch centrum en specialisten uit ‘perifere’ ziekenhuizen.

Werkwijze werkgroep

De NWWDT is gestart met de herziening van de richtlijn uit 1993 en heeft gewerkt met methodologische steun van het CBO. Voor de opstelling van de richtlijn is gebruik gemaakt van een synthese van het Landelijk Oncologisch Beraad (LOB)-format en het CBO-format. Het komt erop neer dat binnen de ‘inhoudelijke’ LOB-kopjes, waar mogelijk, de CBO-tussenkopjes ‘wetenschappelijke onderbouwing’, ‘conclusie’, ‘overige overwegingen’ en ‘aanbeveling’ gebruikt zijn. De werkgroep is begin 2000 gestart met de herziening van de bestaande richtlijn. 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 uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn, die in het najaar van 2002 op een landelijke richtlijnbijeenkomst aan alle relevante (beroeps)groepen werd aangeboden. Relevante beroepsgroepen, zorgverleners en zorgorganisatoren waren hiervoor uitgenodigd.

Na verwerking van de commentaren tijdens deze bijeenkomst is de uiteindelijke richtlijn ‘Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen’ vastgesteld. De werkgroep heeft de richtlijn in een iets gewijzigd format op de internet-site ‘OncoLine’ gepubliceerd. (www.oncoline.nl). Een PDF-versie van deze richtlijn is beschikbaar op www.cbo.nl.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering in de gezondheidszorg, berustend op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met daarop gebaseerde discussie en aansluitende meningsvorming, gericht op het expliciteren van goed medisch handelen.

De aanbevelingen in een richtlijn zijn gebaseerd op een zo goed mogelijke synthese van de wetenschappelijke stand van zaken in combinatie met de klinische ervaringskennis. Voor het systematisch verwerken van deze bestaande wetenschappelijke gegevens in samenhang met de bestaande ervaringskennis is een strategie gevolgd die het mogelijk maakt om in de aanbevelingen en adviezen in de richtlijn een ‘gewogen bewijsvoering’ te laten doorklinken. Zie *bijlage 13* ‘Procedure van richtlijnontwikkeling’.

Herziening

Uiterlijk in 2007 bepaalt de NWWDT in overleg met het CBO of deze richtlijn nog actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen, indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De NWWDT en samenwerkende medisch-wetenschappelijke verenigingen hebben een sleutelpositie in het signaleren van de relevantie van nieuwe ontwikkelingen ten aanzien van de geldigheid van de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wetten, maar op goede gronden gebaseerde aanbevelingen van beroeps-
genoten waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Vanwege het feit dat deze aanbevelingen altijd gebaseerd zullen zijn op een min of meer ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden. Richtlijnen dienen bij voorkeur te worden vertaald naar de ‘lokale’ situatie van de zorgverlener door het opstellen van een protocol.

Financiële belangenverstrengeling

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun wetenschappelijke beroepsvereniging. Geen van de werkgroepleden heeft enig (financieel) belang bij (een van) de in de richtlijn geformuleerde aanbevelingen.

Noot:

Deze standaard inleidingsparagraaf is opgesteld aan de hand van het ‘Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation’(AGREE)-instrument. Dit instrument is in een Europees verband opgesteld om de kwaliteit van richtlijnen te kunnen beoordelen. Door de aspecten van AGREE te verwerken in de inleiding van de richtlijn, wordt duidelijk aan welke kwaliteitseisen is voldaan.

Hoofdstuk 1

Epidemiologie

Weke delen tumoren komen frequent voor, sarcomen zijn relatief zeldzaam. Uit de Nederlandse Kankerregistratie blijkt dat jaarlijks ongeveer 500 volwassen patiënten en 25 kinderen worden gediagnosticeerd met een weke delen sarcoom. Bij volwassenen komt 1% van alle maligniteiten voort uit de ‘weke delen’. Bij kinderen is dit ruim 8%.¹⁻⁴ In 1997 was de incidentie van het retroperitoneale of intra-abdominale weke delen sarcoom bij mannen vier en bij vrouwen tien per 1.000.000 personen per jaar (gecorrigeerd voor de Europese standaardpopulatie).² In hetzelfde jaar was de incidentie van de overige weke delen sarcomen respectievelijk 30 en 18 per 1.000.000 per jaar.² Uit de langlopende kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Zuid blijkt een gestage toename (van 21 naar 34 per 1.000.000 personen per jaar) van de incidentie van weke delen sarcomen bij mannen sinds 1975.⁵

Uitgaande van ongeveer 7.000 huisartspraktijken, wordt in een zogenaamde ‘huisartsen normpraktijk’ eenmaal per zeven jaar een nieuwe patiënt met een sarcoom (waar ook gelegen) gediagnosticeerd. Wanneer bij vage klachten, als een langzaam groter wordende zwelling, een voorspellende waarde op aanwezigheid van een sarcoom van minder dan 2% wordt aangehouden, overweegt een gemiddelde huisarts deze diagnose misschien eenmaal per kwartaal. In een gemiddeld Nederlands ziekenhuis (ongeveer 100 in aantal) zou zich ongeveer eenmaal per kwartaal een nieuwe patiënt kunnen presenteren met een sarcoom.

Mondiaal bestaat een relatief bescheiden variatie in incidentie van het weke delen sarcoom, hetgeen, afgezien van classificatieverschillen, een beperkte rol van variabele blootstelling aan exogene factoren suggereert.⁶ Onderverdeeld naar histologisch type en naar sublokalisatie blijken echter grote verschillen in incidentie voor te komen. Men kan daarom beter spreken van een verzameling zeldzame tumoren.⁷

De verdeling van de verschillende lokalisaties van weke delen sarcomen staat weergegeven in tabel 1.^{5,8,9} In tabel 2 wordt aangegeven hoe de leeftijdsverdeling is van patiënten met een weke delen sarcoom in Nederland.⁵

Niveau 2	De incidentie van patiënten met een weke delen sarcoom is laag; zowel de klinische als de pathologische verschijningsvormen zijn divers. Het is aannemelijk dat in een gemiddelde huisartspraktijk ongeveer eenmaal in de zeven jaar en in een ‘gemiddeld’ ziekenhuis ongeveer eenmaal per kwartaal een nieuwe patiënt met een weke delen sarcoom wordt gezien.
----------	--

Overige overwegingen

Door het zeldzaam voorkomen van weke delen sarcomen en door de verschillen in presentaties, is het moeilijk expertise in de diagnostiek en behandeling ervan te ontwikkelen. Het management van patiënten met weke delen sarcomen heeft zich daarnaast sterk ontwikkeld, ook en mogelijk vooral, omdat multidisciplinaire groepen met chirurgen, radiologen, pathologen, radiotherapeuten en oncologen ontstonden die specialistische kennis en ervaring combineren. Het combineren van de kennis en ervaring tezamen in 'centra' met verbeteringen in beeldvormende diagnostiek en begrip van tumorbiologische eigenschappen heeft geleid tot betere overleving en tot relatief betere kwaliteit van leven voor de behandelde patiënt. Er is geen reden om te veronderstellen dat dit voor toekomstige patiënten niet het geval zal zijn.¹⁰

In een vergelijking tussen gecentraliseerde en perifere behandeling werden minder noodzakelijke chirurgische interventies en minder lokale recidieven gezien in 'het centrum'.¹¹ In een Engelse studie met eenzelfde soort opzet werden minder 'onnodige' amputaties en 'betere' marges gezien.¹² Ook op basis van een (Noord-)Nederlandse studie die de toepassing van de richtlijnen voor verschillende relatief zeldzame oncologische afwijkingen beschrijft, wordt geconcludeerd dat centralisatie van diagnostiek en behandeling noodzakelijk is.¹³

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om elke tumor die verdacht is voor een weke delen sarcoom in een oncologiewerkgroep te bespreken voordat invasieve diagnostiek plaatsvindt. Vanwege de lage incidentie van weke delen sarcomen en de diversiteit aan verschijningsvormen adviseert de werkgroep consultatie van of verwijzing naar gespecialiseerde centra voor invasieve diagnostiek en behandeling vanwege de daar aanwezige clustering van kennis en ervaring.

Tabel 1. Verdeling van de verschillende lokalisaties van weke delen sarcomen³

Lokalisatie (n totaal in ³)	Totaal%	Man%	Vrouw%
Onderste extremiteit/heup (133)	29	27	32
Bovenste extremiteit/schouder (70)	16	19	12
Thorax (48)	11	9	12
Abdomen (56)	12	10	15
Romp (10)	2	1	2
(Retro)peritoneum (38)	8	8	9
Hoofd/halsgebied (60)	13	15	11
Bekken (33)	7	8	6
Overig/overlappend (8)	2	3	1

Tabel 2. Leeftijdverdeling van patiënten met weke delen sarcoom (1993-1995)⁵

Leeftijd (jr)	(%)	(%)
15-29	8	6
30-44	17	18
45-59	32	25
60-74	29	32
75+	14	19
Totaal	100	100

Literatuur

- Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors (ed 4th). St Louis: C.V.Mosby Co; 2001. Enzinger F.M. Clinicopathological correlation in soft tissue sarcomas. Management of soft tissue and bone sarcomas. New York: Raven Press.
- Vereniging van Integrale Kankercentra. Incidence of cancer in the Netherlands 1997; Ninth report of the Netherlands Cancer Registry: ISBN 90-72175-31-x.
- Nijhuis PHA, Schaapveld M, Otter R, Molenaar WM, Graaf WTA van der, Hoekstra HJ. Epidemiological aspects of soft tissue sarcomas (STS). Consequences for the design of clinical STS trials. Eur J Cancer 1999;35:1705-10.
- 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.
- 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.
- DM Parkin, et al. Cancer Incidence in five continents, Volume VII, 1997. IARC Scientific Publication;143:ISBN 92 832 2143 5.
- 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.
- Frale WJ. Pathological classification of soft tissue sarcomas. Sem Surg Oncol 1994;10:332-9.
- Brennan MF, Casper ES, Harrison LB, et al. The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. Ann Surg 1991;214:328-36.
- 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.
- 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.
- Clasby R, Tilling K, Smith MA, Fletcher CD. Variable management of soft tissue sarcoma. Br J Surg 1997;84:1692-6.
- Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma-compliance with guidelines. Cancer. 2001 Jun 1;91(11):2186-95.

Hoofdstuk 2

Wat maakt een weke delen tumor verdacht voor maligniteit?

2.1 Anamnese en lichamelijk onderzoek

Weke delen zwellingen komen veel voor en zijn heel vaak reactief of benigne. Het onderscheid tussen benigne en maligne afwijkingen is op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek niet betrouwbaar te maken. Er is wel een algemeen klinisch beeld van maligne weke delen tumoren te geven en er zijn zaken in anamnese en lichamelijk onderzoek die tot extra alertheid moeten leiden. Dit hoofdstuk is een ondersteuning van dit uitgangspunt.

Weke delen sarcomen presenteren zich als een vaste massa in het subcutane weefsel of diep in de spierweefsels. Omdat ze meestal een langzame groei vertonen, diep in de weefsels liggen en zelden pijn of functieverlies veroorzaken, worden de zwellingen pas laat door de patiënten opgemerkt. Een enkele keer wordt pijn toch als ‘belangrijkste’ symptoom genoemd.¹ Bij retroperitoneale of viscerale sarcomen kan er een ‘vol gevoel in de buik’ aanwezig zijn. Een sarcoom kan zich ook in de liesregio presenteren en in eerste instantie miskend worden als liesbreuk.² Intra-abdominale sarcomen kunnen obstructieve symptomen veroorzaken. Over het algemeen zijn de symptomen langere tijd aanwezig alvorens aan de diagnose sarcoom wordt gedacht. Er is vaak sprake van ‘patient’s delay’ en ook ‘dokter’s delay’. Tussen het eerste consult en de diagnose kan een periode van vier maanden zitten, die op kan lopen tot tien maanden (bijvoorbeeld bij retroperitoneale sarcomen).³

Het is in de praktijk dus erg moeilijk om op basis van anamnese en klinische diagnostiek een onderscheid te maken tussen een benigne of maligne afwijking. Vooral als men in gedachte houdt dat een sarcoom een zeldzame afwijking is en benigne aandoeningen in veel grotere aantallen voorkomen. Met name in de huisartspraktijk, maar ook in de chirurgische kliniek, zijn de a-priori-kansen erg laag (zie *hoofdstuk 1*). Toch zijn er een aantal punten te noemen, die een clinicus moeten alarmeren. De alarmpunten zijn uiteraard ook geldig voor de ‘eerste lijn’.⁴ De werkgroep heeft voor anamnese en klinische diagnostiek de belangrijkste alarmpunten aangegeven op basis van de thans geldende expert-opinies in standaardwerken.⁵⁻⁸

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.

2.1.1 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 langbestaande laesie;
- heeft (ook) algemene klachten;
- heeft een positieve familieanamnese met betrekking tot predisponerende erfelijke factoren, zoals neurofibromatosis (Von Recklinghausen), familiair retinoblastoom en Li-Fraumeni-syndroom;
- heeft een positieve anamnese voor een aantal schadelijke 'omgevingsfactoren' zoals:
 - radiotherapie in de voorgeschiedenis (ook voor benigne afwijkingen);
 - aanraking met radioactieve stoffen;
 - aanraking met arsenicum of vinylchloride;
 - contact met dioxine.

2.1.2 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 spierfascie.

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

2.2 Algemene aanwijzingen voor verdenking:

Algemene punten in anamnese en klinisch onderzoek die leiden tot een hogere verdenking op maligniteit:

Er is:

- een zwelling van de weke delen, die groter is dan 5cm.
- een nieuwe massa die langer dan vier weken bleef bestaan.
- een zwelling die niet in overeenstemming is met de gebruikelijke lokalisatie.

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om, vanaf het moment dat er op basis van één of meer van de bovengenoemde (of andere) 'alarmpunten' verdenking is op het bestaan van een weke delen sarcoom, diagnostiek en behandeling plaats te laten vinden volgens de adviezen in deze richtlijn (zie *bijlage 1*).

Literatuur

- 1 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.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Cooper CS, Stratton MR. Soft tissue tumours; the genetic basis of development. Carcinogenesis 1991;12:155-65.
- 6 Moley JF, Eberlein TJ. Soft tissue sarcomas, Surgical Clinics Of North America, 2000 April;80(2):687-708.
- 7 Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors (ed 4th). St Louis: C.V.Mosby Co; 2001. Enzinger F.M. Clinicopathological correlation in soft tissue sarcomas. Management of soft tissue and bone sarcomas. New York: Raven Press.
- 8 Fisher LD. Soft Tissue Sarcomas: diagnosis, classification and prognostic factors. Br J Plast Surg 1996;49:27-33.

Hoofdstuk 3

Beeldvormende diagnostiek

Algemeen

Beeldvormende technieken worden toegepast bij de diagnostiek van weke delen laesies. Het doel van beeldvorming bij (vermoeden op) weke delen sarcomen is om de lokalisatie en de uitbreiding van een laesie te bepalen ten opzichte van omliggende structuren, om een bijdrage te leveren aan het nader karakteriseren van het weefsel en om (zo nodig) de optimale biopsieplaats te bepalen.¹⁻⁶ Bij een bewezen maligne tumor dient beeldvorming ter ondersteuning van de stadiëring en in de follow-up van patiënten met weke delen sarcomen om lokaal recidief of metastasen op te sporen.

MRI is de standaard voor het lokaal stageren en karakteriseren van suspecte weke delen tumoren. Voorgaand uitgevoerd invasief onderzoek kan MRI-beelden verstoren.⁷ Daarom dient MRI voorafgaand aan invasieve diagnostische procedures uitgevoerd te worden. Indien onderzoek door een patholoog de voorkeur verdient boven beeldvorming middels MRI, is cytologisch onderzoek geïndiceerd. Met cytologisch onderzoek worden de MRI-beelden zo min mogelijk verstoord.

3.1 Lokale beeldvorming

3.1.1 Conventionele röntgenfoto

Wetenschappelijke onderbouwing

Met een conventionele röntgenfoto kan een primair weke delen proces worden onderscheiden van een primair 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 activiteit van een weke delen sarcoom op een röntgenfoto niet worden beoordeeld.

Conclusies

Niveau 3

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

Niveau 3	De waarde van een röntgenfoto voor de uiteindelijke 'definitieve' diagnose van een weke delen sarcoom is gering.
----------	--

Overige overwegingen

Een röntgenfoto van een voor weke delen sarcoom verdachte zwelling in een extremiteit moet altijd in twee loodrecht op elkaar staande richtingen gemaakt worden. Afhankelijk van de vraagstelling moet de belichting gericht zijn op het optimaal beoordelen van botstructuren (hoger kV) of de weke delen (lager kV).

Aanbeveling

Het is de mening van de werkgroep dat bij verdenking op een weke delen sarcoom ook een röntgenfoto in twee richtingen gemaakt dient te worden, met een welomschreven vraagstelling.

Het is de mening van de werkgroep dat de radioloog op basis van deze foto's de omvang, de uitbreiding, de relatie met het skelet en eventuele mineralisatie van de tumor dient te beschrijven.

3.1.2 Echografie

Wetenschappelijke onderbouwing

Op basis van anamnese en echografische karakteristieken kunnen pseudo-tumoren als hematomen en cysten met Doppler-echografie vaak worden onderscheiden van solide weke delen tumoren. Voor vaatrijke tumoren is (Doppler-)echografie een geschikt onderzoek.⁸ Nieuwere echografietechnieken ('Harmonic imaging'; met behulp van echografische contrastmiddelen) kunnen in de toekomst meer informatie geven over de aard van het weefsel.⁹⁻¹¹ In handen van een toegewijd echografist kan echografie een bijdrage leveren aan de diagnostiek van weke delen tumoren.¹² De rol is echter beperkt wanneer de laesie in contact staat met een gewricht of bij een complexe lokale anatomie.

Er is geen vergelijkend onderzoek beschikbaar over de waarde van echografisch onderzoek in vergelijking met een 'gouden standaard'. Zodoende zijn de sensitiviteit en vooral de specificiteit van het echografisch onderzoek onvoldoende bekend. Er is waarschijnlijk een positieve publicatiebias. De belangrijkste waarde van echografie is dat met behulp van echografie gericht en uit de meest representatief geachte delen van de tumor cytologische of histologische puncties genomen kunnen worden.^{13,14}

Conclusies

Niveau 3	Echografie, inclusief Doppler-echografie, is in ervaren handen een goede manier om een eerste indruk te krijgen van de aard van een vermoedelijke weke delen tumor. Met name de positieve onderscheiding van een herkenbare benigne afwijking kan verder vervolgonderzoek beïnvloeden.
----------	--

Niveau 3	Echografische beeldvorming is zinvol bij het nemen van naaldbipten.
----------	---

Niveau 4	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.
----------	--

Overige 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.

Aanbeveling

Het is de mening van de werkgroep dat een echografisch onderzoek van een weke delen tumor geen beslissende bijdrage oplevert in het besluitvormingsproces, tenzij een herkenbare benigne afwijking wordt vastgesteld.

3.1.3 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Wetenschappelijke onderbouwing

Met MRI kunnen omvang, lokalisatie en uitbreiding van een weke delen tumor in een extremiteit of de romp nauwkeurig worden bepaald. Met name de relatie met anatomische compartimenten (spiergroepen, cortex, beenmerg, vaat/zenuwstreng, gewricht) laat zich met MRI optimaal beoordelen.^{15,16} De meerwaarde van MRI boven andere beeldvormende technieken staat al geruime tijd vast.¹⁷

De keuze van spoel, field of view, en de onderzoekssequenties zijn afhankelijk van locatie en grootte van de massa. Ten minste T1- en T2-gewogen opnamen in twee loodrecht op elkaar staande richtingen dienen te worden vervaardigd. T1-gewogen opnames na intraveneus contrast (Gadolinium)¹⁸, eventueel ook dynamisch¹⁹, leveren in veel gevallen diagnostisch relevante informatie op.²⁰⁻²²

Ondanks de superioriteit van MRI in het lokaliseren en lokaal stageren van weke delen tumoren, is het vermogen om diagnosespecifiek (of 'weefsel-specifiek') te zijn nog niet optimaal.²³⁻²⁹ In

enkele gevallen is met redelijke nauwkeurigheid een specifieke diagnose op grond van het MRI-beeld te stellen; dit betreft met name benigne aandoeningen zoals lipomen en vasculaire afwijkingen.³⁰⁻³³ Het omliggende (reactief) oedeem in weke delen en spieren kan vaak van de tumor onderscheiden worden, zodat een betere indruk van de uitgebreidheid van de tumor verkregen wordt dan op grond van palpatie alleen.³⁴⁻³⁵ Met dynamische MRI is het thans mogelijk om bij het onderscheid 'benigne' versus 'maligne' een sensitiviteit van 73-91% te bereiken en een specificiteit van 72-97%.^{36,37} Deze resultaten dienen in grote series te worden bevestigd.³⁸ MRI kan ook worden gebruikt om de (voedende) vaten af te beelden.³⁹ In het kader van de belangstelling voor de angiogenese en de microcirculatie van tumoren wordt momenteel ook onderzoek met MRI gedaan.⁴⁰

Aangezien percutaan en open verrichte (histologische) biopsieën artefacten en reactieve veranderingen veroorzaken op een MRI die de betrouwbaarheid van het onderzoek sterk verminderen, moet MRI altijd vóór invasieve diagnostiek worden verricht.

Conclusie

Niveau 2

MRI is de beste methode om de lokale anatomie van weke delen tumoren in de extremiteiten in beeld te brengen; soms, maar lang niet altijd, zal ook een relatief zekere uitspraak mogelijk zijn over de aard van het weefsel. T1-gewogen opnamen voor en na intraveneuze toediening van Gadolineum, eventueel ook dynamisch, gecombineerd met T2-vetsuppressie leveren in veel gevallen diagnostische informatie op.

Overige overwegingen

De contra-indicaties voor MRI (met name claustrofobie, metalen corpora aliena) dienen in acht genomen te worden. Claustrofobie is een relatieve contra-indicatie, die zonodig met sedatie of anesthesie overwonnen kan worden. Bij metalen voorwerpen dient met name gedacht te worden aan pacemakers.

De aldus verkregen anatomische informatie kan vervolgens gebruikt worden om een eventueel biopsietraject te plannen (zie *paragraaf 3.1.6*).

Aanbevelingen

Bij weke delen tumoren van de extremiteiten en de romp dient voordat een invasieve diagnostische ingreep wordt uitgevoerd een MRI (met intraveneus Gadolinium) te worden vervaardigd om de omvang en de anatomische uitbreiding van de tumor te kunnen bepalen.

Aanbeveling verslaglegging

In de verslaglegging dient zo eenduidig mogelijk de ligging van de tumor in relatie tot de omliggende structuren beschreven te worden, met name ten aanzien van vitale structuren (neurovasculaire bundel) en in relatie tot omliggende compartimenten. De maat van de tumor dient in drie richtingen te worden gemeten. De weefselstructuur dient beschreven te worden waarbij de signaalintensiteit op de diverse sequenties benoemd moet worden en moet resulteren in een zo goed mogelijke differentiatie tussen vitaal en a-vitaal weefsel. Ten slotte dient zo goed mogelijk de afgrensbaarheid van de tumor beschreven te worden.

3.1.4 CT

Wetenschappelijke onderbouwing

Computertomografie (CT) is bij diagnostiek van weke delen massa's in de extremiteiten grotendeels vervangen door MRI.⁴¹⁻⁴³ CT heeft wel waarde, indien er (absolute) contra-indicaties zijn om MRI te verrichten. Verder is CT superieur in de evaluatie van corticale erosies, fractures, en intern karakter van de tumor, zoals ossificatie of calcificatie. Weke delen tumoren in de thorax of in het abdomen kunnen echter met CT sneller dan met MRI (zeker in eerste instantie) goed in beeld gebracht worden. Een enkel artikel suggereert dat MRI gelijkwaardig is aan CT bij het opsporen van intra-abdominale tumoruitbreiding.⁴⁴ Ten slotte heeft CT de mogelijkheid multifocale afwijkingen in het bekken of abdomen te detecteren.

Conclusie

Niveau 3

In het algemeen is er geen plaats voor CT-onderzoek in de diagnostiek van weke delen sarcomen, behoudens voor verdachte weke delen tumoren in de thorax en het abdomen.

Overige overwegingen

Gestreefd dient te worden naar optimale orale darmvoorbereiding, en eventueel in voorkomende gevallen ook rectaal contrastmediumaanbod, intraveneus contrastmediumaanbod, en 3-5mm sneden als primaire acquisitie of door middel van reconstructie bij (multidetector) spiraal-CT.

Aanbeveling

Intrathoracale of intra-abdominale sarcomen dienen in eerste instantie door middel van CT in beeld gebracht te worden. MRI kan vervolgens gericht worden ingezet om resterende vraagstellingen (zoals bijvoorbeeld uitbreiding naar het wervelkanaal, ingroei in thorax/buikwand) verder uit te zoeken.

3.1.5 Overige beeldvorming

Wetenschappelijke onderbouwing

Skeletscintigrafie is in het algemeen niet geïndiceerd in de diagnostiek van weke delen sarcomen. Skeletscintigrafie is wel zinvol om botmetastasen aan te tonen.⁴⁵⁻⁴⁶

Een Gallium-scan is van gelimiteerde waarde en hoort niet thuis in het routinematig evalueren van bot of weke delen sarcomen.

Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG/PET) is een niet-invasieve methode voor het preoperatief onderzoek van sarcomen. In 1930 is aangetoond dat maligne versus normale cellen karakteristiek een verhoogd koolhydraatmetabolisme hebben. Deze kennis wordt toegepast bij het in beeld brengen van maligne tumoren met behulp van de PET-scan. Men maakt gebruik van het 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) dat als glucose analoog wordt ingebouwd bij het glucosemetabolisme. De mate van opname van FDG geeft een indruk over de activiteit en dus agressiviteit van de tumor. Op deze manier kan men de tumoren graderen.⁴⁷⁻⁴⁸ Uit onderzoek is gebleken dat bij primaire weke delen sarcomen sensitiviteits- en specificiteitswaarden van 91% en 88% kunnen behalen. Voor het detecteren van lokale recidieven is de sensitiviteit 88% en de specificiteit 92%.⁴⁹⁻⁵⁰ PET-scan vormt een krachtig diagnostisch middel voor hooggradige en intermediairgradige weke delen sarcomen. Bij differentiatie tussen laaggradige weke delen sarcomen en benigne tumoren nemen de sensitiviteit en specificiteit beduidend af. Dit komt door de neiging weinig tot geen FDG op te nemen. Hiernaar is echter nog maar weinig onderzoek verricht en het proces is nog volop in ontwikkeling.⁵¹⁻⁵³

Conclusie

Niveau 3 Skeletscintigrafie, galliumscanning en FDG/PET-scanning worden niet routinematig als diagnostisch middel gebruikt bij weke delen sarcomen.

Aanbeveling

Het is de mening van de werkgroep dat genoemde beeldvormende technieken (skeletscintigrafie, galliumscanning, PET) geen deel uit maken van de routinediagnostiek van weke delen tumoren.

Skeletscintigrafie, arteriografie of PET-scanning kunnen in onderzoeksverband of op specifieke indicatie ingezet worden.

3.1.6 Beeldgeleide aspiratiecytologie en/of dikkenaaldbiopsie

Inleiding

Materiaal voor pathologiediagnostiek kan verkregen worden door middel van aspiratiecytologie (dunnenaaldbiopsie en/of door een dikkenaaldbiopsie). Deze biopsieën kunnen ingezet worden voor de differentiaaldiagnose: maligne of benigne tumor; oorsprong epitheliaal, lymfoïd of mesenchymaal.⁵⁴⁻⁵⁷ Bij aspiratiecytologie of dikkenaaldbiopsieën speelt beeldgeleiding een belangrijke rol.

In *hoofdstuk 4* wordt de diagnostische waarde van dikkenaaldbiopsieën en/of aspiratiecytologie besproken. In deze paragraaf wordt de rol van beeldgeleiding besproken.

Wetenschappelijke onderbouwing

Door middel van beeldgeleiding kan men het meest representatieve deel van de tumor zichtbaar maken (echo of CT). Het biopsietraject dient dan ook zo gekozen te worden, dat direct toegang verkregen wordt tot het betrokken compartiment zonder contaminatie van naburige compartimenten. In de literatuur wordt herhaaldelijk gewezen op het gevaar van entmetastasen in het biopsietraject van een weke delen tumor.⁵⁸⁻⁶⁰ De insteekplaats dient gemarkeerd en meegereceerd te worden, zodat het naaldtraject bij resectie meegenomen kan worden.⁶¹⁻⁶³

Conclusie

Niveau 3 Bij het verrichten van een naaldbiopsie is beeldgeleiding vaak nuttig.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat naaldbiopsieën van voor 'sarcoom' verdachte weke delen tumoren onder beeldgeleiding verricht moeten worden om een optimaal resultaat te krijgen.

De beeldvormend geleide biopsie verricht de radioloog in samenwerking met een chirurg om een optimaal biopsietraject te kunnen kiezen.

De werkgroep is van mening dat de punctieplaats herkenbaar moet blijven en dus moet worden gemarkeerd.

3.1.7 Samenvatting

Indien klinisch een nieuwvorming in de weke delen wordt gevonden die mogelijk maligne is, moet beeldvormend onderzoek worden verricht volgens bovenstaande richtlijnen.

De werkgroep is van mening dat screening door middel van echografisch onderzoek en een conventionele röntgenfoto moeten worden uitgevoerd, dat MRI noodzakelijk is bij verdachte zwellingen en dat (echografisch) beeldgeleiding noodzakelijk is tijdens het nemen van naaldbiopsieën.

Alle beeldvormende diagnostiek vindt plaats voorafgaand aan invasief onderzoek.

3.2 Disseminatieonderzoek

Wetenschappelijke onderbouwing

In het algemeen metastaseren weke delen sarcomen hematogeen.^{64,65} Het disseminatieonderzoek is dan ook primair gericht op het uitsluiten dan wel vaststellen van longmetastasen.⁶⁶ Zodra longmetastasen gevonden zijn, is de ziekte gemetastaseerd en is verder onderzoek naar metastasen elders vaak niet meer relevant, tenzij deze metastasen zodanige klachten geven dat palliatie nodig is. Lymfkliermetastasen komen voor⁶⁷ en worden vaak al in beeld gebracht bij de lokaal beeldvormende techniek. Lever-⁶⁸, skelet-⁶⁹ en hersenmetastasen⁷⁰ komen zelden voor bij weke delen tumoren en hoeven in het algemeen niet gezocht te worden bij het primaire disseminatieonderzoek, tenzij er een specifieke indicatie is (zie *bijlagen 4 en 6*). Het disseminatieonderzoek kan dus beperkt worden tot longmetastasen. Meestal wordt hiervoor een X-thorax gebruikt. Kleinere metastasen kunnen hiermee echter gemist worden en een CT van de longen heeft dus de voorkeur als het bestaan van metastasen belangrijke consequenties heeft voor het verdere beleid.⁷¹

Conclusie

Niveau 3

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

Overige overwegingen

Er zijn geen kosten-batenstudies in de context van weke delen sarcomen die X-thorax en CT-thorax op een gelijkwaardige wijze vergelijken bij het primair disseminatieonderzoek van weke delen sarcomen; het rendement van CT kan wel eens te laag zijn in vergelijking met screening met een X-thorax om in alle gevallen de X-thorax te vervangen door een CT-thorax.⁷² Verder onderzoek is zeker nodig.

Aanbeveling

Bij alle patiënten met een weke delen sarcoom dient een X-thorax gemaakt te worden; indien deze niet afwijkend is, moet een CT-thorax van de longen gemaakt worden om longmetastasen definitief uit te sluiten als dat consequenties heeft voor het verdere beleid.

Overig disseminatieonderzoek dient te geschieden op indicatie (op geleide van klachten en pathologiediagnose – pTNM).

3.3 Radiologische evaluatie tijdens therapie

3.3.1 Algemeen (zie *bijlage 4*)

Beeldvormend onderzoek tijdens de follow-up dient gericht te zijn op:

- controle van (functie)herstel na behandeling;
- detectie van lokaal recidief;
- detectie van longmetastase(n);
- objectivering van late complicaties.

3.3.2 Radiologische evaluatie tijdens de therapie

3.3.2.1 MRI als uitgangsbeld

Wetenschappelijke onderbouwing

Het is aannemelijk gemaakt dat het beschikbaar zijn van een postoperatief uitgangsbeld van belang is om eventuele (maligne) veranderingen te correleren met de klinische veranderingen.⁷³ Echografie is te weinig gevoelig om eenduidig uitspraken te doen over de aard van de veranderingen.^{74,75}

Conclusie

Niveau 3

Het beschikbaar zijn van een postoperatief MRI uitgangsbeld is van groot belang om eventuele (maligne) veranderingen te correleren met de klinische veranderingen.

Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om vier maanden na resectie of stoppen van de radiotherapie een MRI te vervaardigen (T2 vetsuppressie, T1-gewogen opnamen voor en na intraveneuze toediening van Gadolineum, eventueel ook dynamisch) als uitgangsbeld om latere veranderingen te correleren aan de dan te vervaardigen MRI (zie ook *bijlage 4*).

3.3.2.2 Detectie van een lokaal recidief van weke delen sarcoom

Wetenschappelijke onderbouwing

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 (ruime) 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 de voorkeur uitgaat naar MRI boven CT.⁷⁶ Het kan soms voldoende zijn te volstaan met T2-gewogen sequenties met vetsaturaties: indien op deze series geen afwijkingen gezien worden (geen pathologisch verhoogd signaal) kan het MRI-onderzoek als conclusief worden beschouwd. Indien wel afwijkingen worden gevonden op deze T2-sequentie, dient het onderzoek afgerond te worden met een T1-gewogen acquisitie voor en na intraveneuze toediening van Gadolineum.^{77,78}

Conclusie

Niveau 4

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

Aanbeveling

Bij de detectie van een (lokaal) recidief speelt beeldvorming alleen op indicatie (afwijkingen bij inspectie of palpatie) een rol (zie ook *bijlage 4*).

3.3.2.3 Vastleggen van respons op preoperatieve therapie

Wetenschappelijke onderbouwing

De respons op therapie (chemotherapie, bestraling) is alleen te beoordelen als een goed uitgangbeeld beschikbaar is, dat eenduidig te reproduceren is. Ofschoon 'Color Doppler flow imaging' een goed beschikbare, goedkope, non-invasieve techniek is, die de verandering in tumorvaatbed als reactie op chemotherapie goed kan visualiseren⁷⁹, is dit toch 'handwerk' voor een toegewijde onderzoeker.

PET-scanning wordt in enkele centra gebruikt om een indruk te krijgen van de respons na geïsoleerde perfusie met cytostatica^{51-53,80}, maar deze techniek is momenteel nog niet overal beschikbaar (zie *bijlage 10*). Daarom heeft het MRI-beeld de voorkeur.⁸¹⁻⁸⁴ De signaalverandering na intraveneus Gadolinium geeft een goede indruk van de (resterende) vitaliteit van de tumor en de eventuele centrale necrose kan in beeld gebracht worden met een T2-gewogen sequentie.^{85,86} De verwachting is dat door toenemende beschikbaarheid van snelle scantechieken dynamische MRI eveneens een belangrijke rol zal spelen bij de beoordeling van het effect van chemotherapie bij weke delen sarcomen.⁷⁷

Conclusie

Niveau 3

Het is aangetoond dat bij patiënten met een weke delen sarcoom in een extremititeit MRI (met Gadolinium) een goede indruk geeft over de respons op preoperatieve therapie.

Aanbeveling

Indien systemische of lokale chemotherapie (eventueel voorafgaand aan resectie) wordt gegeven, dient de lokale uitgangssituatie te worden vastgelegd met MRI (T1 voor en na intraveneus Gadolinium, T2). Dezelfde acquisitie dient herhaald te worden ter beoordeling van de tumorrespons (vitaliteit, necrose).

3.4 Follow-up; detectie van (latere) metastasen

Wetenschappelijke onderbouwing

Het disseminatieonderzoek, ook tijdens de follow-up, is primair gericht op de detectie van longmetastasen (zie *paragraaf 2.2*).⁸⁷ Uit beperkt onderzoek naar de kosteneffectiviteit van een regelmatige conventionele longfoto⁸⁸ kan geen definitieve conclusie getrokken worden wat betreft het nut van regelmatige fotografie en over de intervallen tussen de foto's. Het lijkt erop dat bij grote intervallen (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. De surveillance op longmetastasen in de follow-up van patiënten met weke delen sarcomen berust dus op expert-opinie.⁸⁹

Conclusie

Niveau 3

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

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan (de beeldvormende diagnostiek volgens) het follow-up schema uit te voeren zoals dat is gegeven in *bijlage 4* van deze richtlijn, maar daarbij rekening te houden met bijzondere omstandigheden, indicaties en klachten van de patiënt.

3.5 Follow-up: detectie van late complicaties

Het herkennen van lokale complicaties is primair klinisch bepaald; dus afhankelijk van de klachten van de patiënt. Er zijn in dit opzicht geen algemeen geldende aanbevelingen te geven voor de beeldvormende diagnostiek.

3.6 Schema

De frequentie waarmee lichamelijk onderzoek en MRI dienen te worden gedaan, staat ter discussie.^{90,91} Er is geen sluitend onderzoek, waaruit wetenschappelijke onderbouwde richtlijnen af te leiden zijn zie ook *bijlage 4*.

3.7 Samenvatting

3.7.1 Tijdens de primaire diagnostiek

- Lokale beeldvorming: X-foto, echografisch onderzoek + MRI of CT afhankelijk van de primaire locatie:
 - in alle gevallen voorafgaand aan invasieve diagnostiek;
 - T2 in adequate longitudinale richting;
 - T1 voor en na intraveneus gadolinium axiaal en in dezelfde longitudinale richting als de T2-sequentie;
 - dynamische acquisitie op indicatie.
- Disseminatieonderzoek: X-thorax, eventueel CT-thorax.
- Beeldgeleide biopsie: in overleg met de chirurg:
 - cave contaminatie naburige compartimenten;
 - markeren biopsieplaats.

3.7.2. Tijdens en na therapie

- Adequaat uitgangsbeld: MRI (op indicatie CT):
 - (acquisitie: zie *paragraaf 4.1*) (dynamische acquisitie op indicatie).
- Follow-up: zie schema *bijlage 4*.

Literatuur

1. Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of soft tissue tumors. Philadelphia: Saunders; 1997.
2. Schepper AM de, editor Imaging of soft tissue tumors. Berlin: Springer; 1997.
3. Kransdorf MJ. Radiologic Evaluation of Soft-Tissue Masses: A Current Perspective. Am J Roentgenol 2000;175:575-87.
4. Mann GB, et al. Adults soft tissue sarcoma. The Australian & New Zealand Journal of Surgery 1999;69:5:336-43.
5. Rougraff B. The diagnosis and management of soft tissue sarcomas of the extremities in adults. Curr Probl Cancer 1999;23:1:1-50.
6. Arca MJ, et al. Diagnostic procedures and pretreatment evaluation of soft tissue sarcomas. Semin Surg Oncol 1994;10:5:323-31.
7. 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.
8. Paltiel HJ. Soft tissue vascular anomalies: Utility of US for diagnosis. Radiology 2000;214:747-54.
9. Taylor GA, et al. Vascularity of tumors in children: evaluation with color Doppler imaging. Am J Roentgenol 1991;157:6:1267-71.
10. Lagalla R, et al. Color Doppler ultrasonography of soft-tissue masses. Acta Radiol 1998;39:4:421-6.
11. 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.
12. Fornage BD. Soft tissues massa: the underutilization of sonography. Semin Musculoskelet Radiol 1999;3:2:115-33.
13. Sintzoff SA, et al. Ultrasound evaluation of soft tissue tumors. J Belg Radl 1992;75:276-80.

14. Merk H, et al. Ranking of sonography in differential diagnosis of soft tissue tumours. Fortschr Rontg 1989;150:183-6.
15. Ma LD. MRI of musculoskeletal tumors: skeletal and soft tissue masses; [review]. Curr Probl Diagn Radiol 1999;28:2:29-62.
16. Sundaram M. MRI of soft tissue tumors: an overview. Semin Musculoskelet Radiol 1999;3:1:15-20.
17. Petterson H, et al. Primary musculoskeletal tumors: examination with MRI compared with conventional modalities. Radiology 1987;164:1:237-41.
18. Benedikt RA, et al. MRI of soft tissue masses: role of gadopentetate dimeglumine. J Magn Reson Imaging 1994;4:3:485-90.
19. Verstraete KL, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. MRI 1996;6:2:311-21.
20. 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.
21. Woude HJ van der, Verstraete KL, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM, Hermans J, Bloem JL. Musculoskeletal tumors: does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? Radiology 1998;208:821-8.
22. Kransdorf MJ. The use of Gd in the MRI evaluation of soft tissue tumors. Semin Ultrasound CT MR 1997;18:251-68.
23. 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. 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.
25. Ma LD. Differentiation of benign and malignant musculoskeletal tumors; potential pitfalls with MRI. Am J Roentgenol 1998;170:1251-8.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Ma LD, et al. Benign and malignant musculoskeletal masses: MRI differentiation with rim-to-center differential enhancement ratios. Radiology 1997;202:3:739-44.
30. Rak KM, Yakes WF, Ray RL, et al. MR imaging of symptomatic peripheral vascular malformations. Am J Roentgenol 1992;159(1):107-12.
31. Buetow PC, et al. Radiologic appearance of intramuscular hemangioma with emphasis on MRI. Am J Roentgenol 1990;154:3:563-7.
32. 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.
33. Teo EL, et al. MRI differentiation of soft tissue hemangiomas from malignant soft tissue masses. Am J Roentgenol 2000;174:6:1623-8.
34. Kroon HM, et al. MRI of edema accompanying benign and malignant bone tumours. Skeletal Radiol 1994;23:4:261-9.
35. 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.
36. Fletcher BD, et al. Dynamic MRI of musculoskeletal neoplasms. Radiology 1996;200:3:869-72.

37. 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.
38. Bloem JL, Woude HJ van der, Geirnaerd MJA, Hogendoorn PCW. Does MRI make a difference for patients with musculoskeletal sarcoma? *Br J Radiol* 1997;70:327-37.
39. Swan JS, et al. Musculoskeletal neoplasms: preoperative evaluation with MR-angiography. *Radiology* 1995;194:2:519-24.
40. Taylor JS, et al. MRI of tumor microcirculation: promise for the new millennium. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:6:903-7.
41. Chang AE, et al. MRI vs Ct in the evaluation of soft tissue tumors of the extremities. *Ann Surg* 1987;205:4:340-8.
42. Petterson H, et al. Primary musculoskeletal tumors: examination with MRI compared with conventional modalities. *Radiology* 1987;164:237-41.
43. Petasnick JP, et al. Soft tissue masses of the locomotor system: comparison of Mr with Ct. *Radiology* 1986;160:1:125-33.
44. Low, et al. Extrahepatic abdominal imaging in patients with malignancy: comparison of MRI and hCt with subsequent surgical correlation. *Radiology* 1999;210:625-32.
45. 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.
46. Jager PL. Routine bone scintigraphy in primary staging of soft tissue sarcoma: is it worthwhile? *Cancer* 2000;89:1726-31.
47. Eary JF, EU Conrad. Positron Emission Tomography in Grading Soft tissue Sarcomas. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999;3:2:135-8.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Nieweg OE, Pruim 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.
52. 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.
53. 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.
54. Barth RJ, et al. A prospective study of the value of core needle biopsy and fine needle aspiration in the diagnosis of soft tissue masses. *Surgery* 1992;112:3:536-43.
55. Fraser-Hill MA, et al. Percutaneous needle biopsy of musculoskeletal lesions. 1: accuracy and diagnostic utility. *Am J Roentgenol* 1992;158:4:809-12.
56. Fraser-Hill MA, et al. Percutaneous needle biopsy of musculoskeletal lesions. 2: cost-effectiveness. *Am J Roentgenol* 1992;158:4:813-8.
57. Heslin MJ, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:5:425-31.
58. 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.
59. Mankin HJ. The hazards of biopsy in patients with primary bone and soft tissue tumors. *J Bone and Joint surgery* 1982;64:1121-7.
60. 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.
61. Anderson MW. Compartmental anatomy: relevance to staging and biopsy of musculoskeletal tumors. *Am J Roentgenol* 1999;173:1663-71.
62. Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of soft tissue tumors. *J Orthop Sci* 1999;4:1:54-65.
63. Laredo JD. Percutaneous biopsy of soft tissue tumors. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999;3:101-3.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Jacques DP, et al. Hepatic metastases from soft-tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1995;221:4:392-7.
69. Yoshikawa H, et al. Bone metastases from soft tissue sarcomas. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999;3:2:183-96.
70. Lewis AJ, et al. Sarcoma metastatic to the brain. *Cancer* 1988;61:593-601.
71. Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1627-33.
72. 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.
73. Davies AM, et al. Follow-up of musculoskeletal tumors: (1) Local recurrence. *Eur Radiol* 1998;8:5:791-9.
74. Choi H, et al. Soft tissue sarcoma: MRI vs Us for detection of local recurrence after surgery. *Am J Roentgenol* 1991;157:353-8.
75. 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.
76. Reuther G, et al. Detection of local recurrent disease in musculoskeletal tumors: MRI vs Ct. *Skeletal Radiol* 1990;19:2:85-90.
77. Shapeero LG, Vanel D. MRI in the follow-up evaluation of aggressive soft tissue tumors. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999;3:2:197-205.
78. Shapeero LG. An Algorithm for soft tissue tumors: current perspectives. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999;3:2:207.
79. Woude HJ van der, Bloem JL, Oostayen JA van, Nooy MA, Taminiou 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 response. *Am J Roentgenol* 1995;165:125-33.
80. 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.
81. Vanel D. MRI in the follow-up of malignant and aggressive soft tissue tumors: results of 511 examinations. *Radiology* 1994;190:263-8.
82. Vanel D, et al. Musculoskeletal tumors: follow-up with MRI after treatment with surgery and radiation therapy. *Radiology* 1987;164:1:243-5.
83. Glazer HS, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MRI. *Radiology* 1985;156:3:721-6.
84. Vanel D, et al. Dynamic contrast enhanced MRI with subtraction of aggressive soft tissue tumors after resection. *Skeletal Radiol* 1998;27:505-10.

85. Erleman R. Dynamic, Gadolinium enhanced MRI to monitor tumor respons to chemotherapy. *Radiology* 1993;186.3:904-5.
86. Fletcher BD, et al. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast enhanced MRI to monitor respons to chemotherapy. *Radiology* 1992;184.1:243-8.
Semin Musculoskelet Radiol 87. Gardner TE, et al. Diagnosis and management of distant recurrence in soft-tissue sarcomas. *Semin Urol Oncol* 1993;20.5:456-61.
88. 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.
89. 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.
90. Whooley BP, et al. Effective follow-up strategies in soft tissue sarcoma: *Semin Surg Oncol* 1999;17.1:83-7.
91. Whooley BP, et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up. *Ann Surg Oncol* 2000;7.1:9-14.

Hoofdstuk 4

Invasieve diagnostiek (pathologie)

Algemeen

Bij verdenking op een maligne weke delen tumor is pas na adequate non-invasieve diagnostiek plaats voor verdere, invasieve diagnostiek. Daar de meeste vormen van invasieve diagnostiek secundaire veranderingen kunnen geven binnen het tumorproces, wordt de betrouwbaarheid van non-invasieve onderzoeken, uitgevoerd ná bijvoorbeeld dikkenaald- of incisiebiopsie, sterk gereduceerd.

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 weke delen tumoren te kunnen onderscheiden waar een andere dan gebruikelijke behandeling zou moeten plaatsvinden (zie *hoofdstuk 7*).

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.

In onderstaande wordt eerst ingegaan op de histopathologische parameters (typering en gradering, *paragraaf 4.1*) van weke delen sarcomen, vervolgens op de wijze van het verkrijgen van materiaal voor pathologieonderzoek (*paragraaf 4.2*), het inzenden van materiaal (*paragraaf 4.3*) en ten slotte op de verslaglegging ervan (*paragraaf 4.3*).

4.1 Histopathologische parameters

4.1.1 Typering

Wetenschappelijke onderbouwing

De classificatie volgens Enzinger en Weiss is bekend en wordt op tot op heden vrij algemeen gebruikt. Recent is de nieuwe WHO-classificatie van weke delen tumoren verschenen, waarin een groot aantal nieuwe entiteiten is opgenomen en controversiële entiteiten scherper zijn gedefinieerd.¹ 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 1.²⁻¹¹ De bevindingen vermeld door Meis-Kindblom et al.⁸ 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.

Conclusie

Niveau 3	Een betrouwbare typering van weke delen sarcomen is moeilijk en er zijn relatief hoge discrepanties tusschen beoordelaars. Het is aannemelijk dat de classificatie van weke delen tumoren volgens de WHO (editie 2002) op dit moment zinvol is.
----------	--

Overige overwegingen

Het toenemend gebruik van aanvullende diagnostiek in de vorm van immunohistologie en (moleculaire) genetica zal vermoedelijk de mate van discrepantie in typering doen afnemen. Dit geldt echter niet voor het onderscheid tussen benigne en maligne laesies en voor het bepalen van de maligniteitsgraad. Gelet op de specifiek benodigde laboratoriumbenodigdheden, de snel wisselende detectietechnieken en expertise is het aannemelijk dat moleculaire diagnostiek uitsluitend betrouwbaar kan plaatsvinden in een centrum met voldoende aansluiting op de ontwikkelingen op dit terrein.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert de classificatie van weke delen tumoren volgens de WHO te gebruiken (Zie *bijlage 2*).

De werkgroep adviseert dat vóór de behandeling van een weke delen sarcoom start, ten minste advies wordt ingewonnen over de typering van een weke delen sarcoom bij een expert of eventueel bij een regionaal panel.

De werkgroep adviseert zondig over te gaan tot instelling van een dergelijk regionaal panel.

De werkgroep adviseert indien moleculair-genetisch onderzoek wordt verricht ter ondersteuning van de diagnose dit in een centrum te laten plaatsvinden met specifieke expertise en een laboratoriuminrichting.

Tabel 1. Overzicht van artikelen die discrepanties in herbeoordeling van weke delen sarcomen evalueren

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%	7,30%			
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	idem	Idem	Idem	Idem		idem	idem			
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%	

Literatuur

1. Enzinger FM, Weiss SW: Soft tissue tumors (ed 3). St.Louis, C.V.Mosby Co, 1995.
2. Baker LH, Benjamin RS. Histologic frequency of disseminated soft tissue sarcomas in adults. Proc Am Soc Clin Oncol 1978;19:324.
3. 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.
4. Alvegard TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma. J Clin Oncol. 1989;7:1845-1852.
5. Shiraki M, Enterline HT, et al. Pathologic analysis of advanced soft tissue sarcomas, bone sarcomas and mesotheliomas. Cancer 1989;64:484-90.
6. Harris M, Hartley AL, et al. Sarcomas in North West England: I. Histopathological peer review. Br J Cancer 1991;64:315-20.
7. Harris M, Hartley AL. Value of peer review of pathology in soft tissue sarcomas. Cancer Treatment and Res 1997;91:1-8.
8. 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.
9. Eilber FR, Huth JF, et al. Progress in the recognition and treatment of soft tissue sarcomas. Cancer 1992;70:2816-22.
10. Fletcher CDM, Kempson RL, Weiss SW. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. Virchows Arch 1999;434:187-91.
11. 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.

4.1.2 Gradering

Wetenschappelijke onderbouwing

Er bestaan verschillende systemen voor gradering die in wisselende mate gebruik maken van typering, differentiatiegraad, het geschatte percentage necrose en de mitoseactiviteit. In tien artikelen¹⁻¹⁰ wordt een graderingsstelsel beschreven of getoetst. De studies waarop de gradering van het door Trojani et al. beschreven systeem⁸ van de Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) met de later aangebrachte wijzigingen³ zijn gebaseerd, voldoen het beste aan de daaraan te stellen voorwaarden. 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-graderingsstelsel betere resultaten geven dan dat van het National Cancer Institute.^{2,3} In een recente studie¹² werd in een grote serie nagegaan of het FNCLCC-graderingsstelsel toepasbaar was op de verschillende histopathologische typen, verdeeld in: MFH, liposaroom, leiomyosaroom, synoviosaroom, maligne perifere zenuwschede tumor (MPNST), rhabdomyosarcoma, saroom '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.^{13,14} In de studie van Alvegard¹¹ 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.¹⁴

Voor een aantal, veelal zeldzame, weke delen sarcomen 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 2.1*).

Gradering van weke delen sarcomen volgens Coindre et al. (FNCLCC)

		Score
Differentiatie	gelijkend op normaal weefsel	1
	zekere histologische classificatie	2
	onzekere histologische classificatie	3
Mitoseactiviteit	0-9	1
	10-19	2
	20 of meer per 1.734mm ²	3
Necrose	Afwezig	0
	Minder dan 50%	1
	Meer dan 50%	2
Graad	I	Totaalscore 2 of 3 4 of 5 6, 7, 8
	II	
	III	

Conclusies

Niveau 2	Het is aangetoond dat de gradering van de Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC, Trojani/Coindre) voor wat betreft reproduceerbaarheid en voorspellende waarde superieur is aan andere graderingsystemen.
Niveau 3	De FNCLCC-gradering is toepasbaar op de meest voorkomende weke delen sarcomen.

Overige overwegingen

Een aanvullend argument om de gradering van de FNCLCC te gebruiken is dat deze ook internationaal als norm aanvaard is door onder andere de European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Een betrekkelijk nieuwe ontwikkeling is om met gebruik van markers prolifererende cellen aan te tonen. In vergelijking met mitosetelling bleek de schatting van prolifererende, MIB-1 positieve, cellen bij onervaren onderzoekers betrouwbaarder.⁶ Dit is belangwekkend in verband met het artikel van Hasegawa et al.⁴ waarin de gemodificeerde methode met gebruik van de 'MIB-1-score' in plaats van de mitosetelling de meeste informatie opleverde voor totale overleving ('overall survival'). Op dit moment zijn echter onvoldoende gegevens voor handen voor toepassing in de praktijk.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert gebruik te maken van de gewijzigde gradering van de French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC; Trojani/Coindre), met uitzondering van maligne perifere zenuwschedetumoren, epithelioid sarcoom, clear cell sarcoom, alveolair soft part sarcoom, dermatofibrosarcoom en atypisch fibrosarcoom en rhabdomyosarcomen bij volwassenen.

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

Literatuur

1. Coindre JM, Bui NB, Bonichon F, De Mascarel I, Trojani M. Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988;1:2305-9.
2. 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 Surg Oncol* 1999;72:77-82.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Prognostic Significance of Histologic Parameters of Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 1992;70:2816-22.
8. Myhre-Jensen O, Kaae S, Højllund 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

4.2 Methoden om materiaal te verkrijgen

Materiaal voor pathologiediagnostiek kan op verschillende manieren worden verkregen: door middel van aspiratiecytologie (= dunnaaldbiopsie), een dikkenaaldbiopsie (= 'tru-cutbiopsie', c.q. Yamshidi-naaldbiopsie) of een incisiebiopsie. Een excisiebiopsie mag alleen als diagnostische en therapeutische ingreep voor kleine (<3cm) oppervlakkige tumoren overwogen worden. Na chirurgische behandeling wordt het resectiepreparaat ontvangen waarop tevens een uitspraak gedaan dient te worden over de uitbreiding van de weke delen tumor, de marges van de resectievlakken en andere factoren, die van belang zijn voor het verdere therapeutisch beleid. De manieren om materiaal te verkrijgen voor pathologiediagnostiek worden hier achtereenvolgens besproken in *paragraaf 4.2.1* tot en met *4.2.3*.

4.2.1 Dunnaaldbiopsieën (aspiratiecytologie)

Cytologisch onderzoek van een primaire tumor is geschikt om te differentiëren tussen een weke delen sarcoom, een epitheliale tumor, een melanoom en een lymfoom. Verder kan aspiratiecytologie efficiënt gebruikt worden als techniek voor het aantonen van lokale recidieven en metastasen. Als diagnostische techniek voor classificatie en gradering is cytologie niet effectief genoeg. Uit recente cijfers blijkt 86% van adequaat verkregen monsters een correcte verdenking op sarcoom te bewerkstelligen, maar slechts in 48% het juiste histologische type.¹ Negatieve bevindingen sluiten een maligniteit niet uit en de uitslag 'geen aanwijzingen voor maligniteit' mag niet gebruikt worden om van verdere diagnostiek af te zien. In sommige studies blijkt aspiratiecytologie 2 tot 3% valspositieve resultaten op te leveren voor het aantonen van maligniteit.² De reproduceerbaarheid moet in toekomstige studies ook nog aangetoond worden.

Conclusies

Niveau 3

Aspiratiecytologie kan in ervaren handen een rol spelen bij de primaire screening van tumoren van weke delen als men wil differentiëren tussen een weke delen sarcoom, 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.

Overige overwegingen

Voordelen van aspiratiecytologie:

- patiëntvriendelijk;
- weinig weefselschade, contaminatierisico is minimaal;
- kan onder CT-geleiding moeilijk bereikbare, diepe laesies bereiken;
- makkelijk uitvoerbaar;
- relatief goedkoop;
- snel.

Nadeel van aspiratiecytologie is:

- lage specificiteit.

Cytologisch onderzoek is waardevol bij het vaststellen van een recidief of metastase van een bekende weke delen sarcoom. Daarom is het van praktisch belang van resectiepreparaat depreparaten te maken die als vergelijkingsmateriaal bij een eventueel recidief kunnen dienen.

Aanbeveling

Aspiratiecytologie kan in ervaren handen een bijdrage leveren aan de differentiaal-diagnostiek van weke delen tumoren.

De werkgroep is van mening dat aspiratiecytologie alléén niet aanvaardbaar is als basis voor behandeling van primaire sarcomen.

Literatuur

1. 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.
2. 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.

4.2.2 Dikkenaaldbiopsie (tru-cut c.q. Yamshidi-biopsie)

Inleiding

Om optimale representativiteit te waarborgen dienen meerdere dikkenaaldbiopsieën beeldgeleid te worden genomen. De naaldroute dient in overleg met de chirurg die de uiteindelijke behandeling zal uitvoeren te worden vastgesteld en dient zo gekozen te worden dat contaminatie van gezonde weefsels of compartimenten wordt voorkomen. De naaldentreeplaats dient te worden gemarkeerd met bijvoorbeeld een hechting of een tattoo; het naaldtraject dient te (kunnen) worden meegenomen bij de volgende resectie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Zeven studies¹⁻⁷ (37-173 patiënten) werden geschikt bevonden als ondersteuning van deze paragraaf in de richtlijn. Minstens drie studies behandelden een mix van bot- en weke delen sarcomen. Ook patiënten met retroperitoneale tumoren of tumoren in het kleine bekken werden in minstens één studie meegenomen. In twee studies^{5,8} wordt de diagnostische waarde van dikkenaaldbiopsieën en aspiratiecytologie vergeleken. Eén kleine studie³ introduceert een algoritme om te kiezen tussen aspiratiecytologie en dikkenaaldbiopsieën.

In series uit grote centra blijken dikkenaaldbiopsieën (tru-cut-biopsieën) in vergelijking met de uiteindelijke histologie een betrouwbare techniek voor het stellen van de diagnose.^{1-6,9} De gerapporteerde betrouwbaarheid ligt tussen 73% en 100%. De betrouwbaarheid is het hoogste

daar waar het uitsluitend gaat om 'benigne versus maligne'. Indien bij twijfel over de representativiteit van het biopt en/of de aard van de laesie terughoudend wordt gerapporteerd, komen nauwelijks foutpositieve uitslagen voor. Foutnegatieve uitslagen (benigne diagnose bij sarcoom) zijn eveneens zeldzaam en betreffen vooral hooggedifferentieerde (lipoomachtige) liposarcomen. Relatief veel over- en onderdiagnoses werden gerapporteerd bij myxoïde laesies.

De betrouwbaarheid is eveneens hoog als het gaat om de mate van maligniteit (gradering), maar minder als het gaat om (sub)typering. Gradering blijkt in 88-100% overeen te stemmen met de uiteindelijke diagnose en typing in 73-85%.^{1,2,7,8,10} Onderschatting van de tumorgraad komt voor.

In één studie werden dikkenaaldbiopten en aspiratiecytologie prospectief vergeleken bij 35 tumoren, waarvan er vervolgens 25 werden geresecteerd.⁵ Van 14 sarcomen werden er 14 correct gediagnosticeerd met behulp van dikkenaaldbiopsieën en 12 met behulp van aspiratiecytologie, terwijl 10 van 11 benigne laesies werden gediagnosticeerd via dikkenaaldbiopsieën en slechts vier via aspiratiecytologie. Een tweede studie⁸ vergeleek de resultaten van dikkenaaldbiopsieën na voorafgaande aspiratiecytologie. Van 37 met behulp van aspiratiecytologie gediagnosticeerde sarcomen werd 100% bevestigd via dikkenaaldbiopten, waarbij in zeven gevallen een verdere typing kon worden gegeven. Bij 44 tumoren waarbij aspiratiecytologie als onvoldoende werd beoordeeld, werden 22 dikkenaaldbiopsieën genomen, waarvan 22 gediagnosticeerd als sarcoom.

Conclusie

Niveau 2

Het is aannemelijk dat, indien voldoende multidisciplinaire expertise aanwezig is, dikkenaaldbiopsieën met beeldgeleiding kunnen voldoen als alternatief voor een open biopt bij patiënten met de verdenking op een weke delen sarcoom.

In vergelijking met aspiratiecytologie lijken de betrouwbaarheid en de opbrengst van dikkenaaldbiopsieën hoger en is typing beter mogelijk.

Overige overwegingen

De auteurs van bovengenoemde artikelen melden nadrukkelijk dat voor de diagnostiek van weke delen tumoren op basis van dikkenaaldbiopsieën ervaring nodig is van zowel de biopteur als de patholoog.¹ Ook (andere) experts (zie *tabel 2*) geven in overzichtsartikelen en op het internet dezelfde mening weer.⁹⁻¹²

Complicaties zijn voor dikkenaaldbiopsieën nauwelijks beschreven. Een bijkomend voordeel is dat dikkenaaldbiopsieën poliklinisch genomen kunnen worden waardoor de kosten relatief laag zijn⁷ en de wachttijd kort is. Dikkenaaldbiopten dienen altijd beeldgeleid te worden genomen om optimale representiviteit te waarborgen. De naaldroute dient in overleg met de chirurg te worden vastgesteld en dient zo gekozen te worden dat contaminatie van gezonde weefsels of compartimenten wordt voorkomen. De huidentreeplaats dient te worden gemarkeerd; het naaldtraject moet (kunnen) worden geëxideerd in geval van een operabel weke delen sarcoom. Dikkenaaldbiopsieën kunnen onder CT-geleide op moeilijk bereikbare plaatsen worden genomen. Een nadeel kan zijn dat relatief weinig weefsel of uitsluitend necrotisch materiaal

verkregen wordt, waardoor aanvullend (genetisch) diagnostisch onderzoek onmogelijk kan worden.

Tabel 2. De mening van experts met betrekking tot het doen van dikkenaaldbiopsieën voor de diagnostiek van weke delen tumoren

Bron	Datering	Plaats van dikkenaaldbiopsie:
State of the art Oncology in Europe European School of Oncology Knowing M, et al	1995-1996	biopsy: goal a representative sample of the tumor without compromise of a definitive management in most cases: open incisional biopsy either open biopsy or large core needle such as tru-cut
Sarcoma.net State of the art Oncology in Europe European School of Oncology	1996	'aspiration or needle biopsy have not been of value in the diagnosis of soft tissue sarcomas'
State of the art Oncology in Europe European School of Oncology	1996-1998	in most cases a tru-cut biopsy can be sufficient ... a diagnosis of soft tissue sarcoma and the 'minimal grade' of malignancy
Soc Surg Oncol Pollock R, Brennan M, Lawrence W	Oncology 11 (1997): 1327-32	biopsy: incision core needle biopsy for superficial lesions
Nat Compr Cancer Network Demetri GD, Pollock R, et al	NCCN Proc 3 (1999): 183-218	preference incisional or needle biopsy
Ass Directors Anat Surg Pathol Fletcher CDM, Kempson L, Weiss SW	Virchows Arch 434 (1999): 187-91	document the presence of malignancy and mesenchymal or not; precise typing and grading often not possible sampling error loss of useful pathological and prognostic information
Rougraff B	Curr Probl Cancer 23 (1999): 3-50	low cost, low morbidity, convenience sampling error

Aanbeveling

De werkgroep acht het gebruik van dikkenaaldbiopsieën voor de diagnostiek van weke delen sarcomen als eerste keus zinvol, wanneer dit in een centrum met voldoende multidisciplinaire expertise op dit gebied plaatsvindt.

Literatuur

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- Yao L, Nelson SD, Seeger LL, Eckardt JJ, Eilber FR. Primary Musculoskeletal Neoplasms: Effectiveness of Core-Needle Biopsy. *Radiology* 1999;212:682-6.
- 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.
- 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.
- Fletcher CDM, Kempson RL, Weiss SW. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. *Virchows Arch* 434, 187-91 1999.
- Pollock R, Brennan M, Lawrence W. Society of Surgical Oncology Practice guidelines: Soft tissue sarcoma surgical practice guidelines. *Oncology* 1997;11:1327-32.
- Rougraff B. The Diagnosis and Management of Soft Tissue Sarcomas of the Extremities in the Adult. *Curr Probl Cancer* 1999;23:1-50.
- 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.

4.2.3 Incisiebiopsie

Wanneer onvoldoende multidisciplinaire expertise aanwezig is om dikkenaaldbiopsieën van een weke delen tumor te kunnen nemen of te beoordelen, verdient het aanbeveling de patiënt te verwijzen naar een centrum. Indien dikkenaaldbiopsieën of cytologische punctie onvoldoende materiaal opleverde, bijvoorbeeld bij tumoren met veel necrose of bloeding, verdient een incisiebiopsie de voorkeur. Deze ingreep moet men alleen zien als een diagnostische procedure om voldoende histopathologisch materiaal te verkrijgen. Uiteraard is het geen definitieve behandeling voor een eventueel weke delen sarcoom.

Indien besloten wordt tot een incisiebiopsie gelden de volgende technische richtlijnen:

- Vermijd contaminatie van andere spier(groepen) of compartimenten als gevolg van infiltratie anesthesie, tumormanipulatie, hematoomvorming en infectie.
- Verricht de biopsie door een longitudinale incisie, waardoor eventuele re-resectie gemakkelijker uit te voeren is.
- Ondermijn de huidranden niet.
- Neem de biopsie uit de periferie van de tumor (inclusief pseudo-kapsel).
- Spoel de wond met celdodende vloeistof (bijvoorbeeld: steriel water).
- Verricht nauwkeurige hemostase.
- Leid bij gebruik van een drain deze via of vlak bij de incisiewond uit.
- Sluit de wond met schone instrumenten.

Aanbeveling

Het is de mening van de werkgroep dat een incisiebiopsie wordt verricht nadat een dikkenaaldbiopsie bij pathologieonderzoek onvoldoende diagnostische gegevens oplevert. Een excisiebiopsie mag alleen maar worden uitgevoerd als er geen mutatie optreedt.

Samenvatting invasieve diagnostiek

Wanneer er verdenking bestaat op maligniteit in een weke delen tumor kan aspiratiecytologie een snelle triage geven in de richting van de aard van de afwijking.

Metastasering van epitheliale tumoren en melanomen in de weke delen en lymfomen, zo opgespoord, leiden tot een ander specifiek beleid. De indicatie voor aspiratiecytologie is echter niet altijd aanwezig en mag alleen bij uitzondering leiden tot het nalaten van verdere invasieve diagnostiek.

Dikkenaaldbiopsieën kunnen in ervaren handen worden gebruikt om voldoende materiaal te krijgen voor classificatie en gradering van de suspecte weke delen tumor.

Een incisiebiopsie wordt gereserveerd voor die situaties, waarin dikkenaaldbiopsieën niet conclusief of niet mogelijk zijn. Aan de technische uitvoering hiervan dient zorgvuldig aandacht gegeven te worden.

Een excisiebiopsie mag alleen bij oppervlakkige kleine tumoren (≤ 3 cm) worden uitgevoerd mits vervolghandeling geen extra mutilatie veroorzaakt.

4.3 Het inzenden van materiaal voor pathologieonderzoek

4.3.1 Het materiaal

Wetenschappelijke onderbouwing

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-ingebod 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 op vriesmateriaal vast te stellen.⁸

Conclusie

Niveau 3	In een toenemend aantal weke delen tumoren bevestigt moleculaire analyse de exacte aard van de tumor.
----------	---

Aanbeveling

Het preparaat van een weke delen tumor dient vers, eventueel op een gaas bevochtigd met fysiologisch zout, aan de patholoog aangeboden te worden. Voorafgaand telefonisch contact wordt aanbevolen, zodat de bewerking direct kan plaatsvinden.

De werkgroep beveelt dringend aan voor eventueel later onderzoek materiaal in te vriezen en te bewaren.

4.3.2 De vriescoupe

Wetenschappelijke onderbouwing

Het primaire doel van de vriescoupe-techniek is de beoordeling van de representativiteit van een incisiebiopt. Het belangrijkste verschil tussen een vriescoupe en paraffinecoupes is de snelheid waarmee een oordeel kan worden verkregen, dat wil zeggen binnen ongeveer 20 minuten vergeleken met een tot twee dagen. Daartegenover staat dat het morfologisch detail van een vriescoupe duidelijk minder is dan van paraffinecoupes. Bovendien is het normaal gesproken niet goed mogelijk in korte tijd een ruime hoeveelheid weefsel te beoordelen, waardoor de kans op een 'sampling error' groot is.

De relevantie van de vriescoupe is het best te meten door de op de vriescoupe gedane uitspraak te vergelijken met de uiteindelijke uitspraak na beoordeling van het totale materiaal, waarop het klinisch beleid wordt gebaseerd. Op deze wijze wordt niet alleen de interpretatie van de vriescoupe vergeleken met die van hetzelfde materiaal na verdere bewerking, maar wordt ook de aanvullende informatie, verkregen na aanvullende 'sampling' en/of gebruik van andere technieken, erbij betrokken. In de literatuur werden diverse studies gevonden over de waarde van vriescoupes in het algemeen.^{1,2-6,7} Hoewel in verschillende studies^{1,6,8} wordt opgemerkt dat bij discordantie in diagnoses het aandeel van tumoren van de weke delen relatief hoog is, wordt dit niet verder gespecificeerd. Er is slechts één studie gevonden die zich uitsluitend richt op weke delen tumoren⁹ en in een andere studie zijn de weke delen en botlaesies samen te identificeren.¹⁰ Uit de gezamenlijke studies blijkt, dat de betrouwbaarheid van vriescoupe-onderzoek in het algemeen hoog is (94-98%). Bij weke delen tumoren en botlaesies wordt een percentage van 93% genoemd.¹⁰ In vier studies wordt een verdere analyse gedaan naar vraagstelling bij de vriescoupe in twee series van respectievelijk 1.000 en 482 vriescoupes van diverse tumoren^{7,10} en in twee series van respectievelijk 28 en 118 weke delen laesies.^{7,9} De percentages correcte diagnose van het proces (zonder verdere classificatie) en correcte diagnose (gelijk aan de uiteindelijke diagnose) daalden tot respectievelijk 90% (ongeveer 500 gevallen) en 93% (342/369) voor alle tumoren; bij weke delen tumoren werden percentages van 100% (28/28) en 84% (48/57) gerapporteerd. Slechts enkele gevallen werden fout gediagnosticeerd, bij de overigen werden de paraffinecoupes afgewacht. Bij de weke delen tumoren betrof deze laatste groep vooral benigne tumoren, in het bijzonder tumoren van vetweefsel, en niet-neoplastische laesies. Vriescoupes met de vraagstelling 'sneevlakonderzoek', 'metastase of recidief', 'vitaliteit van tumorweefsel' of 'identificatie van weefsel' bereikten percentages groter dan 90% overeenkomend met de uiteindelijke diagnose, waarbij 'sampling error' en verkeerde interpretatie van reactieve veranderingen de voornaamste foutenbronnen waren. De gemaakte fouten hadden geen nadelige gevolgen voor de patiënten.

Conclusie

Niveau 3

Uit de weinige literatuur die beschikbaar is met betrekking tot de rol van vriescoupes bij tumordiagnostiek, in het bijzonder bij weke delen laesies, blijkt dat vriescoupe-diagnostiek betrouwbaar is voor het beoordelen van sneevlakken, recidieven en metastasen en vitaliteit, en representativiteit van het tumorweefsel.

Aanbeveling

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

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Howanitz PJ, Hoffman GG, Zarbo RJ. The accuracy of frozen-section diagnoses in 34 hospitals. Arch Pathol Lab Med 1990;114:355-9.
5. 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.
6. 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.
7. Sawady J, Berner JJ, Siegler EE. Accuracy of and reasons for frozen sections: a correlative, retrospective study. Hum Pathol 1988;19:1019-23.
8. Rogers C, Klatt EC, Chandrasoma P. Accuracy of frozen-section diagnosis in a teaching hospital. Arch Pathol Lab Med 1987;111:514-7.
9. Golouh R, Bracko M. Accuracy of frozen section diagnosis in soft tissue tumors. Mod Pathol 1990;3:729-33.
10. 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.

4.3.3 De aanvraag

Wetenschappelijke onderbouwing

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:¹

- 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.

Aanbeveling

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

4.4 Verslaglegging

4.4.1 Diagnostisch materiaal

4.4.1.1 Microscopie

Wetenschappelijke onderbouwing

De microscopische beschrijving in het verslag beschrijft de overwegingen van de patholoog die tot de uiteindelijke diagnose leiden waarop de patiënt behandeld wordt.

In de microscopische beschrijving moeten de volgende punten worden vastgelegd:

- of er sprake is van een mesenchymale laesie;
- of er sprake is van een reactief proces, een benigne of een maligne neoplasie;
- classificatie: argumenten voor histologische typering (zie *paragraaf 4.1.1*);
- maligniteitsgraad volgens FNCLCC (zie *paragraaf 4.1.2*).

4.4.1.2 De conclusie van het pathologieonderzoek

Wetenschappelijke onderbouwing

De conclusie vormt het sluitstuk van het diagnostisch proces en dient alle relevante gegevens te bevatten om het verdere klinische beleid te bepalen.

In de conclusie dienen te worden vermeld:

- de aard van de ingreep (incisiebiopsie, excisiebiopsie, radicale resectie etcetera);
- de lokalisatie van de tumor;
- tumortype en -graad met vermelding volgens FNCLCC (Trojani/Coindre); indien daarnaast een ander graderingsysteem wordt gebruikt, dit als zodanig vermelden.

Aanbeveling

In het verslag dienen de relevante klinische gegevens (aard van de ingreep, lokalisatie van de tumor en afmetingen) en microscopische bevindingen (type en graad) te worden weergegeven.

4.4.2 Het resectiepreparaat

Wetenschappelijke onderbouwing

Na definitieve be- en verwerking van het ingezonden resectiepreparaat is het verslag van de macroscopie het enige dat resteert ten aanzien van de lokale situatie. Op dit verslag wordt de verdere behandeling mede afgestemd. Het verslag dient derhalve voldoende informatie te bevatten om deze 'lokale situatie' later te kunnen reproduceren.

4.4.2.1 Macroscopie

Beschreven dienen te worden:

- De afmetingen van de tumor liefst in drie dimensies, maar in ieder geval de grootste doorsnede.
- De relatie met de omgevende weefsels (al dan niet vergroeid): huid, fascia, spier, vet, zenuw, bot.
- De verhouding van de tumor ten opzichte van het chirurgische snijvlak en de minimale dikte in millimeters van de rand normaal weefsel om de tumor na fixatie.
- De mogelijk reeds macroscopisch zichtbare aanwezigheid van tumorweefsel in het chirurgische snijvlak en die plaatsen waarvan de chirurg heeft aangegeven dat de verwijdering om technische redenen niet optimaal kon zijn, verdienen speciale aandacht. Daarbij moet uiteraard gebruik worden gemaakt van de merktekens door de chirurg aangebracht, om de oorspronkelijke positie van de tumor in het lichaam te reconstrueren. Chirurgische snijvlakken dienen te worden gemarkeerd, bijvoorbeeld met Oost-Indische inkt of meerdere kleuren inkt. Retractie van spierweefsel en verandering door fixatie kunnen de beoordeling betreffende radicaliteit bemoeilijken. Het gezamenlijk met de chirurg bekijken van het macroscopische preparaat is dan zeer nuttig, soms noodzakelijk.
- Consistentie en vorm van de tumor (al dan niet scherp begrensd, nodulair enzovoort), eveneens het aspect op doorsnede met name kleur, aanwezigheid en uitbreiding (geschat percentage) van myxoïde partijen en necrosehaarden.
- Van de resectiepreparaten kunnen cytologische deppreparaten vervaardigd worden, die ter vergelijking kunnen dienen bij latere puncties bij verdenking op lokaal recidief.

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om van de resectiepreparaten cytologische deppreparaten te vervaardigen, die ter vergelijking kunnen dienen bij latere puncties bij verdenking op lokaal recidief.

4.4.2.2 Microscopie

Microscopisch onderzoek moet worden verricht op:

- macroscopisch bedreigde sneevlakken (tumorvrije marge in millimeters);
- overige sneevlakken;
- representatieve coupes van verschillende delen van de tumor. Daarbij kan als vuistregel worden volstaan met twee coupes voor een tumor van maximale diameter tot 5cm, indien groter dan 5cm een aantal coupes overeenkomstig de helft van de grootste doorsnede in centimeters. In het bijzonder dienen coupes te worden vervaardigd van – macroscopisch beschreven – gebieden met afwijkend aspect.

Uiteraard heeft het weinig zin coupes te vervaardigen van geheel necrotische gebieden. Wel dient necrose microscopisch bevestigd te worden.

In de microscopische beschrijving moeten de volgende punten worden vastgelegd:

- of er sprake is van een mesenchymale laesie;
- of er sprake is van een reactief proces, een benigne of een maligne neoplasie;
- classificatie: argumenten voor histologische typering (zie boven);
- maligniteitsgraad volgens FNCLCC (zie boven);
- vergelijking met eerdere inzending(en) en veranderingen door voorafgaande therapie.

4.4.2.3 De conclusie van het pathologieonderzoek

Wetenschappelijke onderbouwing

De conclusie vormt het sluitstuk van het diagnostisch proces en dient alle relevante gegevens te bevatten.

In de conclusie van het pathologieonderzoek dienen te worden vermeld:

- De aard van de ingreep (incisiebiopsie, excisiebiopsie, radicale resectie etcetera).
- De lokalisatie van de tumor.
- Tumortype en graad met vermelding volgens FNCLCC (Trojani/Coindre); indien daarnaast een ander graderingsysteem wordt gebruikt, dit als zodanig vermelden.
- De dikte van de minimale tumorvrije marge in millimeters en met gebruik van standaardterminologie (intralesionaal/marginaal/ruim/radicaal). Deze zijn internationaal als volgt gedefinieerd (Enneking²):
 - Intralesionaal: resectiegrens loopt door tumorweefsel.
 - Marginaal: resectiegrens loopt door pseudokapsel, c.q. reactieve zone.
 - Ruim: resectiegrens loopt in normaal weefsel; afstand tot grens in mm weergeven.
 - Radicaal: resectiegrens wordt gevormd door compartimentsbegrenzing.

In deze richtlijn wordt onder het begrip ‘ruime resectie’ verstaan de door Enneking gehanteerde definities ‘ruim en radicaal’. Onder ‘niet-ruime resectie’ wordt verstaan ‘marginaal en intralaesionaal’. De begrippen ‘radicaal’ en ‘niet-radicaal’ worden gebruikt in de verslaglegging van het pathologieonderzoek.

(Eventueel): Vergelijking 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.

Aanbeveling

In het verslag dienen de relevante klinische gegevens zoals aard van de ingreep, voorafgaande behandeling, lokalisatie van de tumor én pathologiegegevens zoals, macroscopische bevindingen (tumorvrije marge in millimeters) en microscopische bevindingen (type en graad) te worden weergegeven. De rapportages van de resectiegrenzen dienen volgens gestandaardiseerde terminologie te worden weergegeven (intralaesionaal/marginaal/ruim/radicaal).

Literatuur

1. Fletcher CDM, Kempson RL, Weiss SW. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. *Virchows Arch* 1999;434:187-91.
2. 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.

Hoofdstuk 5

Chirurgische planning en behandeling

5.1 Algemeen

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de onderbouwing van de algemene uitgangspunten van chirurgische therapie bij weke delen sarcomen zijn alleen – vaak retrospectief – casecohortonderzoek en expert-opinie beschikbaar.^{1,2} Vanwege de relatieve zeldzaamheid van de – subklassen van – patiënten met weke delen sarcomen 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.^{1,5}

5.2 Vigerende expert-opinies betreffende de algemene principes van de planning en behandeling van patiënten met weke delen sarcomen

- De chirurgische behandeling van weke delen sarcomen 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 2cm gezond weefsel.

- Zo’n 25% van de oppervlakkige maligne weke delen tumoren is ≤ 3 cm. Het is verantwoord bij deze tumoren primair ‘pro diagnosi’ een excisiebiopsie met krappe marges te overwegen mits het bereiken van de ruime marge bij re-excisie geen grotere mutilatie met zich meebrengt.
- 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 2cm als adequate marge worden beschouwd.
- Vanwege het bestaan van een intacte fascie zal het meestal mogelijk zijn oppervlakkig gelegen sarcomen chirurgisch met een adequate marge – eventueel mét de fascie – te behandelen.
- 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 adviseert de werkgroep clips in de operatiewond achter te laten 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 ruim geweest is.
- Bij niet-ruime verwijdering moet indien mogelijk een re-resectie plaatsvinden van het gehele gecontamineerde gebied, waarbij alsnog een ruime marge wordt nagestreefd.
- Een lokaal recidief van een weke delen sarcoom wordt, indien mogelijk, chirurgisch behandeld volgens bovenstaande richtlijnen.
- Zie voor TNM-stadiëring *bijlage 3*.

Literatuur

1. 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.
2. Lewis JJ, Leung D, Espot J, Woodruff JM, Brennan MF. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg 2000 May;231(5):655-63.
3. Moley JF, Eberlein TJ. Soft-tissue sarcomas. Surg Clin North Am 2000 Apr;80(2):687-708.
4. 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.
5. 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.

5.3 Bij welke patiënten mag een primaire resectie van een voor sarcoom verdachte afwijking verricht worden?

Alleen oppervlakkig gelegen tumoren van 3cm of kleiner komen voor primaire resectie met lengte-incisie in aanmerking. Primaire resectie is in deze gevallen vaak mogelijk zonder risico dat bij ongunstige histologische bevindingen de mogelijkheden voor aanvullende chirurgische behandeling (re-resectie) nadelig worden beïnvloed.¹

Literatuur

1. 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.

5.4 Wat te doen als een weke delen tumor, bij operatie 'onverwacht' verdacht wordt voor sarcoom?

Indien bij operatie een weke delen tumor 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 *paragraaf 4.2.3*).

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-radicaal) resectie.^{1,3} Ook en met name bij onverwachte abdominale bevindingen bij urologische of gynaecologische ingrepen dient primaire 'Oops'-excisie achterwege te blijven. Het is veelal raadzaam hier alleen cytologie te verrichten maar met biopsie te wachten tot na verdere radiodiagnostiek, zodat geen onnodige 'spill' plaatsvindt.

Literatuur

1. Lewis JJ, Leung D, Espot J, Woodruff JM, Brennan MF. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg 2000 May;231(5):655-63.
2. Klein EA, Strem SB, Novick AC. Intraoperative consultation for the retroperitoneum and adrenal glands. Urol Clin North Am 1985 Aug;12(3):411-21.
3. 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.

5.5 Wanneer kan een diepgelegen tumor aan romp of extremititeit marginaal worden verwijderd?

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 'lipoma-like' liposarcoom zonder andere, gedifferentieerde componenten, is een beeldvormend geleide biopsie niet noodzakelijk en kan een resectie met een marge van minder dan 2cm worden uitgevoerd (zie ook *bijlage 8*).

5.6 Dient de marge van resectie bij het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) anders te zijn?

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 3cm wordt hier aanbevolen.¹

Literatuur

1. 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.

5.7 Voor welke retroperitoneale tumoren mag van preoperatieve invasieve diagnostiek worden afgezien?

Na adequate beeldvorming kunnen sommige goedgeifferentieerde 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 (zie ook *bijlage 8*).

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat:

- primaire resectie overwogen kan worden voor oppervlakkig gelegen tumoren van 3cm of kleiner zonder voorafgaande invasieve diagnostiek als er géén sprake is van één of méér van de in *hoofdstuk 2* genoemde alarmpunten;
- verdere diagnostiek noodzakelijk is voorafgaand aan iedere chirurgische interventie bij een andere dan de hierboven genoemde weke delen tumor;
- het, indien een weke delen tumor bij operatie onverwacht verdacht wordt voor sarcoom, beter is om de operatie te beëindigen dan een poging tot (niet-radical) resectie te doen.

Hoofdstuk 6

Postoperatieve stadiëring en definitief behandelingsplan en follow-up

De werkgroep adviseert in een multidisciplinair overleg op basis van de gegevens van de non-invasieve en invasieve diagnostiek, de operatiebevindingen en het PA-verslag tot een postoperatieve definitieve diagnose en stadiëring te komen. De conclusies dienen de basis te vormen voor een definitief behandelplan en follow-up.

6.1 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.

6.2 Pathologie gegevens

Het pathologieonderzoek van het verwijderde operatiespecimen is vastgelegd in een PA-verslag en bevat minimaal de volgende informatie (zie *paragraaf 4.4.3*):

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 (zie *hoofdstuk 4*).

6.3 Multidisciplinair overleg

Tijdens het multidisciplinaire overleg dienen alle gegevens beschikbaar te zijn, inclusief algemene en specifieke gegevens uit de voorgeschiedenis. Verder kan het van belang zijn de chirurgische gegevens én de PA-gegevens te vergelijken met de gegevens van de preoperatieve invasieve en non-invasieve diagnostiek (zie *bijlage 5*).

Vervolgens moet worden bepaald in hoeverre de chirurgische ingreep als afdoende behandeling kan worden beschouwd, of dat adjuvante behandeling geïndiceerd en technisch haalbaar is; lokaal en/of systemisch en of dit technisch haalbaar is. Het resultaat van dit multidisciplinaire overleg levert vervolgens het definitieve behandelingsplan- en follow-up op.

6.3.1 Algemene aanbevelingen

Bij een laaggradig weke delen sarcoom, waarbij preoperatieve diagnostiek volgens de richtlijnen is verricht en welke zonder 'spill' en met een (histologisch bevestigde) ruime marge verwijderd is, zal in zijn algemeenheid geen adjuvante behandeling nodig zijn.^{1,2}

Voor multidisciplinaire adjuvante behandeling zijn volgens de werkgroep (Zie ook *hoofdstuk 7* en *8*) de volgende algemene aanbevelingen te geven:

Aanbevelingen

Bij sarcomen geopereerd met microscopisch tumorpositieve resectiegrenzen (microscopische irradicaliteit) dient re-operatie, mits mogelijk zonder onoverkomelijke mutilatie, steeds overwogen te worden.

Verder wordt verwezen naar *hoofdstuk 7* en *8*.

Literatuur

1. 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.
2. 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.

6.3.2 Specifieke situaties

Voor een paar specifieke situaties zijn, naar de mening van de werkgroep de volgende aanbevelingen in het algemeen te geven:

Aanbevelingen

Als primair chirurgische behandeling technisch niet mogelijk is, wordt het behandelplan vooral bepaald door 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 de resectabiliteit verbeterd kan worden. Mogelijke opties zijn in het algemeen: primaire radiotherapie, (inductie) chemotherapie en regionale geïsoleerde perfusie, indien technisch mogelijk.

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.

6.3.3 Follow-up

Er is expertbewijs voor follow-upstrategieën na behandeling voor weke delen sarcomen.^{1,3} Veel patiënten worden in onderzoeksverband behandeld, zodat de follow-upstrategie voor deze patiënten door de vraagstelling van het onderzoek wordt bepaald. Voor de follow-up van patiënten als dat niet het geval is heeft de werkgroep als *bijlage 4*) een aanbevolen schema opgenomen. Het schema is opgesteld op basis van consensus in de werkgroep, in combinatie met de gepubliceerde expert-opinies.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een weke delen sarcoom de in *bijlage 4* gegeven onderzoeken in de follow-up uitgevoerd moeten worden.

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. 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.

Hoofdstuk 7

Radiotherapie

7.1 Wat is de plaats van sparende chirurgie in combinatie met radiotherapie (versus amputatie) bij patiënten met weke delen sarcomen aan een extremiteit?

Wetenschappelijke onderbouwing

In de jaren 70 is in een prospectief gerandomiseerd onderzoek van het National Cancer Institute de waarde van de extremiteitsparende behandeling onderzocht. In deze studie werd gerandomiseerd tussen 'ruime lokale resectie', gevolgd door 'radiotherapie' en 'amputatie'.¹ In de groep 'exisie en radiotherapie' volgden vier op de 27 lokale recidieven, in de amputatiegroep, groot 16 patiënten, traden geen lokale recidieven op. Er bestonden geen verschillen in de ziektevrije overleving. Bij multivariate analyse bleek de vrije marge van de resectie een prognostische factor te zijn: patiënten met een positieve marge hadden een evident hogere kans op een lokaal recidief.

Conclusie

Niveau 2

Het is aannemelijk dat een in opzet zo ruim mogelijke resectie van een weke delen sarcoom met een voldoende ruime marge, in combinatie met aanvullende radiotherapie, wat betreft ziektevrije overleving een adequaat alternatief is voor amputatie bij patiënten met een weke delen sarcoom in een extremiteit.

Overige overwegingen

In de hierboven geciteerde studie wordt slechts een beperkt aantal patiënten behandeld. Eenderde van de patiënten, die in aanmerking kwamen voor deze studie, gaf toestemming voor deelname. Van de overige, niet-geïnccludeerde, patiënten weigerde een groot aantal een amputatie; een klein deel koos wel voor deze behandeling.

Op dit moment geldt de extremiteitsparende behandeling als standaardprocedure in alle oncologische centra. Grote retrospectieve series laten een in de tijd dalend amputatiepercentage zien, waarbij met de extremiteitsparende behandeling lokaal recidiefvrije overlevingsgetallen van 85-90% kunnen worden behaald.^{2,3}

Behalve de ziektevrije overleving, is in verband met de kwaliteit van leven zeker ook te kiezen voor sparende therapie. Tevens wordt op deze wijze voorkomen dat de patiënt, door een amputatie, langdurige en intensieve revalidatieprogramma's dient te volgen.

Aanbeveling

De werkgroep geeft de voorkeur aan een zo ruim mogelijke resectie in combinatie met radiotherapie boven amputatie bij patiënten met een weke delen sarcoom in een extremititeit.

De werkgroep beveelt aan om de kans op morbiditeit door de radiotherapie in de beslisvorming mee te laten wegen.

Literatuur

1. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al: The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Prospective randomized evaluation of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196:305-15.
2. Karakousis CP, Perez RP. Soft tissue sarcomas in adults. *CA A Cancer Journal for Clinicians* 1994;44(4):200-10.
3. Williard WC, Hadju SI, Casper ES, Brennan MF. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg* 1992;215:269-75.

7.2 Heeft preoperatieve radiotherapie voordelen boven postoperatieve radiotherapie bij patiënten met een weke delen tumor in de extremititeit, die behandeld worden met een combinatie van ruime lokale resectie en radiotherapie?

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij de combinatiebehandeling kan radiotherapie, zowel pre- als postoperatief, worden toegepast. De meeste ervaring is opgedaan met postoperatieve radiotherapie.¹

Voorstanders van preoperatieve radiotherapie hebben ingebracht dat in veel gevallen een beperkter doelvolume voor bestraling gekozen kan worden en dat mogelijk ook met een lagere dosis volstaan kan worden. Retrospectieve series claimen een lager lokaalrecidiefpercentage vooral bij de grotere sarcomen.²⁻⁴ Over dit onderwerp is recent een prospectief gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd.⁵ 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. 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 de vervolgstudie blijkt dat de timing van de radiotherapie, pre- of postoperatief, slechts een minimaal effect heeft op het functioneren van de patiënten in het eerste jaar na de chirurgie.⁶

Conclusie

Niveau 2

Er zijn nog onvoldoende aanwijzingen dat preoperatieve radiotherapie een voordeel heeft ten opzichte van postoperatieve radiotherapie.

In de periode direct volgend op de operatie is er sprake van toename van wondcomplicaties, echter na een jaar is er geen verschil in functie meer aantoonbaar tussen de preoperatieve groep ten opzichte van de postoperatieve groep.

Overige overwegingen

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.² Een ander voordeel kan zijn dat een deel van de patiënten op grond van de pathologische diagnose uiteindelijk niet bestraald hoeft te worden.⁴

In Nederland wordt op dit moment in het algemeen gekozen voor postoperatieve radiotherapie. Hiermee is inmiddels ruime ervaring opgedaan. In een centrum waar de oncologische chirurg en radiotherapeut nauw samenwerken kan, als er twijfel bestaat over de haalbaarheid van een werkelijk ruime lokale resectie, zeker worden gekozen voor preoperatieve radiotherapie.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert, als er vooraf twijfel bestaat over de haalbaarheid van ruime tumorvrije marges, preoperatieve radiotherapie te overwegen.

Literatuur

1. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998 Jan;16(1):197-203.
2. Robinson MH, Keus RB, et al. Is pre-operative radiotherapy superior to postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma? *Eur J Cancer* 1998;34(9):1309-16.
3. Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue: Clinical and histopathologic parameters and response to treatment. *Cancer* 1975;35:1478-83.
4. Rydholm A, et al. Limb-sparing surgery without radiotherapy based on anatomic location of soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1991;9:1757-65.
5. O'Sullivan B, Davis AM, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002 Jun 29;359(9325):2235-41.
6. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002 Nov 15;20(22):4472-7.

7.3 Bij welke patiënten is postoperatieve radiotherapie geïndiceerd?

7.3.1 De algemene rechtvaardiging voor radiotherapie na ruime resectie

Wetenschappelijke onderbouwing

In de National Cancer Institute (NCI)-studie wordt een prospectief gerandomiseerd onderzoek beschreven, waarbij na resectie al dan niet uitwendige adjuvante radiotherapie werd gegeven.¹⁻⁴ 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 patiënten¹ met laaggradige sarcomen werden eveneens significant minder lokale recidieven gezien na radiotherapie.¹⁻⁴ Ook in deze groep werd geen verschil in de overall survival gezien.

Conclusie

Niveau 2

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 (ruime) resectie, zowel bij hoog- als bij laaggradige tumoren.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat na resectie van een weke delen sarcoom multi-disciplinair overleg dient plaats te vinden. In principe is er plaats voor postoperatieve radiotherapie, waarbij de overwegingen in *paragraaf* 7.3.2, 7.3.3 en 7.3.4 een rol kunnen spelen.

Literatuur

1. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998 Jan;16(1):197-203.
2. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996 Mar;14(3):859-68.
3. Keus RB, Rutgers EJ, Gortzak E, et al. Limb-sparing Therapy of extremity soft tissue sarcomas: treatment outcome and long-term functional results. *Eur J Cancer* 1994;30A(10):1459-63.
4. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996 May;14(5):1679-89.

7.3.2 Specifieke indicatie op grond van de resectiemarge

Wetenschappelijke onderbouwing

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 et al.¹ en Baldini et al.² geven aan dat na een (marginale) resectie met een marge van 2cm door ervaren oncologisch chirurgen de kans op een lokaal recidief klein is als de minimale marge bij PA >1cm 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%.³

Gerrand et al.⁴ tonen 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 (66Gy), niet leidt tot een verhoogde kans op lokaal recidief.

De criteria voor een ruime re-resectie worden door Gibbs et al.⁵ beschreven. Zij geven aan dat na eerdere resectie van een subcutane tumor een re-resectie van >3cm huid met medenemen 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.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie geïndiceerd is, bij een resectiemarge kleiner dan 1cm (na fixatie), na een geplande niet-ruime resectie, of na microscopisch irradicale resectie van het oorspronkelijke operatiegebied. Er zijn aanwijzingen dat bij ruim verwijderde weke delen sarcomen (met name bij oppervlakkig gelegen tumoren) van postoperatieve radiotherapie afgezien kan worden ten gunste van een verminderde kans op morbiditeit.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert radiotherapie in ieder geval toe te passen:

- na resectie met een marge van <2cm 'vers' en <1cm na fixatie;
- na geplande niet-ruime resectie;
- na incomplete (re-)resectie van het oorspronkelijk operatiegebied.

Een uitzondering wordt gevormd door het 'lipoma-like liposarcoma' waarbij volstaan kan worden met een krappe resectie.

Literatuur

1. Rydholm A, Gustafson P, Rooser B, et al. Limb-sparing surgery without radiotherapy based on anatomic location of soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1991;9:1757-67.
2. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol* 1999;17:3252-9.
3. Rydholm A, Gustafson P, Rooser B, et al. Subcutaneous sarcoma. A population-based study of 129 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73-B:662-7.
4. Gerrand CH, Wunder JS, Griffin A, et al. Classification of positive margins after resection of extremity soft tissue sarcoma predicts the risk of local recurrence. *Proc 6th annual scientific meeting, Amsterdam, Nov. 2000.*
5. Gibbs CP, Peabody TD, Mundt AJ, et al. Oncological outcomes of operative treatment of subcutaneous soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Bone Joint Surg* 1997;79:888-97.

7.3.3 histologische maligniteitsgraad als indicatie voor radiotherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Hier wordt nader ingegaan op de vraag in hoeverre de maligniteitsgraad invloed heeft op de indicatie voor radiotherapie. We moeten hierbij allereerst een onderscheid maken tussen uit- en inwendige radiotherapie (brachytherapie). In het eerdergenoemde prospectieve gerandomiseerde onderzoek van Yang werd, zowel voor laag- als voor hooggradige sarcomen, voordeel aangetoond van postoperatieve uitwendige radiotherapie.¹

Voor het 'lipoma-like' liposaroom wordt weleens een uitzondering gemaakt en wordt volstaan met een resectie met een marge van minder dan 2cm zonder aanvullende radiotherapie.²

Voor brachytherapie lijkt er in tegenstelling tot uitwendige radiotherapie een duidelijk verschil te bestaan tussen hoog- en laaggradige sarcomen. De uitkomsten van de studie van 164 patiënten van Pisters et al. laten een significant lager lokaal recidiefpercentage zien na brachytherapie bij hooggradige sarcomen (89% versus 66% lokale controle), terwijl bij de laaggradige sarcomen geen verschil zichtbaar was tussen de twee armen van de studie.³ Deze resultaten laten zien dat brachytherapie bij laaggradige sarcomen geen goede optie is.

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.⁴ Deze bevindingen worden echter in een grote serie van ruim 1.000 patiënten uit één instituut niet bevestigd.⁵

Conclusie

Niveau 2

Er zijn geen aanwijzingen dat de maligniteitsgraad als enig argument, een criterium is voor het stellen van de indicatie postoperatieve radiotherapie. 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. Als uitzondering hierop kan genoemd worden het 'lipoma-like' liposaroom waarbij volstaan kan worden met een resectie met een marge van <2cm. Er zijn aanwijzingen dat brachytherapie alleen bij hooggradige tumoren (niet bij laaggradige tumoren) een reductie van de kans op lokaal recidief laat zien.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert maligniteitsgraad niet als enig criterium te gebruiken voor het al dan niet geven van radiotherapie na resectie.

Literatuur

1. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998 Jan;16(1):197-203.
2. Lucas DR, Nascimento AG, Sanjay BK, Rock MG. Well-differentiated liposarcoma. The Mayo Clinic experience with 58 cases. *Am J Clin Pathol* 1994 Nov;102(5):677-83.
3. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996 Mar;14(3):859-68.
4. Keus RB, Rutgers EJ, Gortzak E, et al. Limb-sparing Therapy of extremity soft tissue sarcomas: treatment outcome and long-term functional results. *Eur J Cancer*, 1994;30A(10):1459-63.
5. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996 May;14(5):1679-89.

7.3.4 Voor welke patiënten kan brachytherapie overwogen worden?

Als resectie van een weke delen saroom in een extremiteit plaatsvindt in een ziekenhuis met brachytherapiefaciliteiten, kan bij een tevoren bekende indicatie voor postoperatieve radiotherapie besloten worden de benodigde dosis of een deel daarvan toe te dienen met behulp van interstitiële radiatie. Het voordeel van deze benadering is dan een zeer nauwkeurige peroperatieve bepaling van het te bestralen volume door de chirurg en radiotherapeut tezamen. Door de sterke dosisafval buiten het geïmplanteerde gebied is de stralenbelasting van gezonde weefsels buiten het doelvolumen geringer bij brachytherapie dan wanneer alleen van uitwendige bestraling gebruik gemaakt wordt. Hierdoor is in theorie de kans op complicaties (en morbiditeit) lager.

Interstitiële radiatie vindt plaats in de direct postoperatieve fase, zodat de periode tussen operatie en start van de adjuvante radiotherapie kort is. De totale behandelingsduur is tenslotte korter, hetgeen van economisch belang kan zijn.

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoewel vele publicaties verschenen zijn over interstitiële radiatie bij sarcoompatiënten is geen van de genoemde voordelen door vergelijkend onderzoek aangetoond.

Door strikte regels in acht te nemen ten aanzien van de techniek van interstitiële radiatie, de dosis in het doelgebied en in de huid, de periode tussen operatie en start van de bestraling en de betreffende operatietechnieken, wordt de kans op ernstige wondcomplicaties beperkt.¹⁻⁴ Het gerandomiseerde onderzoek van Pisters et al.⁵ heeft aangetoond dat toevoeging van postoperatieve interstitiële radiatie, het lokaalrecidiefrisico bij patiënten met een hooggradig sarcoom significant vermindert. Deze studie toonde echter niet specifiek de waarde aan van interstitiële radiatie maar van postoperatieve bestraling in het algemeen.

Conclusie

Niveau 3

Er is geen (vergelijkend) bewijs dat interstitiële radiotherapie (brachytherapie) voordelen heeft boven uitwendige radiotherapie bij de radiotherapie van patiënten na resectie van een weke delen tumor in de extremiteit. Er zijn beperkte aanwijzingen dat het volledig interstitieel geven van de postoperatieve radiatiedosis niet voordelig is.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat toepassing van interstitiële radiatie (brachytherapie) bij hooggradige sarcomen overwogen kan worden in centra met uitgebreide expertise in brachytherapie en sarcoomchirurgie op basis van de (echter nog onbewezen) voordelen van betere planning en efficiëntere zorg.

De werkgroep adviseert bij laaggradige tumoren geen brachytherapie te geven.

Literatuur

- Ormsby MC, Hilaris BS, Nori D, et al. Wound complications of adjuvant radiationtherapy in patients with soft-tissue sarcomas. *Ann Surg* 1989;210:93-9.
- Schray MF, Gunderson LL, Sim FH, et al. Integration of brachytherapy, resection, and external radiation. *Cancer* 1990 August;676:451-6.
- Alektiar KM, Zelefsky MJ, et al. Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity and trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000;47(5):1273-9.
- Arbeit JM, et al. Woundcomplications in the multimodality treatment of extremity and superficial truncal sarcomas. *J Clin Oncol* 1987;5:480-8.
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996 March;14(3)1996:859-68.

7.3.5 Radiotherapie bij een recidieftumor van een eerder sarcoom

Wetenschappelijke onderbouwing

Het optreden van een geïsoleerd lokaal recidief na (ruime) lokale resectie is een prognostisch slecht teken.¹ Een lokaal recidief wordt (zo mogelijk) chirurgisch behandeld. Catton et al.² laten zien dat in geselecteerde gevallen na een gecombineerde chirurgisch radiotherapeutische behandeling, een herhaalde gecombineerde behandeling mogelijk is.

In het algemeen wordt aangegeven dat postoperatieve radiotherapie na resectie van een lokaal recidief geïndiceerd is, als niet eerder bestraald is. Na een resectie van een recidief met ruime (>2cm 'vers'; >1cm na fixatie) marge kan de postoperatieve radiotherapie wellicht worden weggelaten.^{2,3} 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.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn aanwijzingen dat postoperatieve radiotherapie geïndiceerd is na resectie van een lokaal recidief tenzij de patholoog met zekerheid kan bevestigen dat de resectie met een marge (>2cm 'vers'; >1cm na fixatie) is uitgevoerd.

Aanbeveling

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 plaatsvond met een ruime marge (>2cm 'vers'; >1cm na fixatie).

Literatuur

1. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, et al. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15:646-52.
2. Catton C, Davis A, Bell R, et al. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy. *Radiother Oncol* 1996;41:209-14.
3. Sadoski C, Suit H, Rosenberg A, et al. Preoperative radiation, surgical margins and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 1993;52:223-30.

Samenvatting van de aanbevelingen

Hoewel er aanwijzingen zijn dat postoperatieve radiotherapie in alle gevallen het risico op een lokaal recidief vermindert, zal de uiteindelijke beslissing over al dan niet postoperatieve radiotherapie afhangen van enerzijds het risico op een recidief en anderzijds de morbiditeit van de radiotherapie. Op grond van de bovengenoemde conclusies en overwegingen zal in het multidisciplinaire overleg de indicatie voor postoperatieve radiotherapie worden besproken. De werkgroep is van mening dat na resectie van een weke delen sarcoom multidisciplinair overleg dient plaats te vinden. In principe is er plaats voor postoperatieve radiotherapie, waarbij de volgende overwegingen een rol kunnen spelen:

De kans op morbiditeit door radiotherapie dient te worden afgewogen tegen de soms kleine kans op een lokaal recidief bij (met name oppervlakkig gelegen) sarcomen die ruim verwijderd zijn.

De werkgroep adviseert radiotherapie in ieder geval toe te passen:

- na resectie met een marge van <2cm 'vers' en <1cm na fixatie;
- na geplande niet-ruime resectie;
- na incomplete (re-)resectie van het oorspronkelijk operatiegebied.

Een uitzondering wordt gevormd door het 'lipoma-like liposarcoma' waarbij volstaan kan worden met een krappe resectie.

De werkgroep adviseert maligniteitsgraad niet als enig criterium te gebruiken voor het al dan niet geven van radiotherapie na resectie.

De werkgroep adviseert bij laaggradige tumoren geen brachytherapie te geven.

De werkgroep is van mening dat toepassing van interstitiële radiatie (brachytherapie) bij hooggradige sarcomen overwogen kan worden in centra met uitgebreide expertise in brachytherapie en sarcoomchirurgie op basis van de (echter nog onbewezen) voordelen van betere planning en efficiëntere zorg.

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

7.4 Hoe wordt het doelgebied voor postoperatieve radiotherapie vastgesteld?

Wetenschappelijke onderbouwing

De bestralingsmarges na (ruime) resectie zijn afhankelijk van de lokalisatie en uitbreiding van de tumor, alsmede van de gradering. Bot, interossale membranen en fascie worden beschouwd als natuurlijke barrières in axiale richting. De bestralingsmarges zijn ook afhankelijk van de chirurgische activiteiten.

Er is een kleine retrospectieve studie¹ die een slechtere lokale controle laat zien, indien de bestralingsmarges <5cm zijn. De lokale controle is bij kleine velden 30% versus 93% voor grote velden. Studies waarbij brachytherapie wordt gegeven² (met een marge van 2cm), laten met uitzondering van laaggradige tumoren, een goede lokale controle zien (90%). Er is geen gerandomiseerd onderzoek, waaruit conclusies over optimale marges kunnen worden getrokken.

Conclusie

Niveau 3	Er is slechts minimaal bewijs dat een klein veld (<5cm rondom de chirurgische marges) een minder goede lokale controle bewerkstelligt.
----------	--

Overige overwegingen

Het doelgebied voor postoperatieve radiotherapie omvat altijd het gehele oorspronkelijke tumorvolume, de mogelijke microscopische uitbreiding en de eventueel tijdens de resectie besmette gebieden (drain, hematoom, litteken). 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.

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 intracompartimentale sarcomen wordt het betreffende compartiment als doelgebied beschouwd.

Bij extracompartimentale sarcomen bedragen de marges bij een hoge maligniteitsgraad (graad 2 en 3) 7 tot 10cm in de lengterichting van de oorspronkelijke tumor, rekening houdend met de natuurlijke grenzen. Bij lage maligniteitsgraad (graad 1) kan de marge 5cm bedragen.³ De marges dienen met name in de richting van vaat- en zenuwstructuren en in het verloop van de fascia- en spiervezels ruim te worden gekozen. In transversale richting kan een marge van ten minste 2cm worden genomen, waarbij ook weer rekening wordt gehouden met de natuurlijke grenzen van anatomische structuren.

Bij subcutane sarcomen die de onderliggende fascia niet doorbreken en niet nabij vaat- en zenuwstructuren liggen, kan volstaan worden met een marge van 5cm rondom de oorspronkelijke tumor, eveneens rekening houdend met natuurlijke grenzen.

Voor de surdosage is het doelgebied het oorspronkelijke tumorbed met een marge van 2cm. Na een niet-ruime resectie wordt de hoogste dosis gegeven op een bij voorkeur gemarkeerd gebied. De marge wordt hier bepaald door het te bestralen volume, de totaal te geven dosis, alsmede de tolerantie van de gezonde structuren.

Literatuur

1. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, et al. Conservative surgery and adjuvant radiotherapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:977-85.
2. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:859-68.
3. Suit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol* 1994;10:347-56.

7.5 Welke bestralingstechniek en bestralingsdosis is optimaal voor radiotherapie bij patiënten met een weke delen tumor aan een extremiteit?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is nauwelijks literatuur betreffende dosis-responsrelatie, meestal worden fracties van 1,8 tot 2Gy gegeven. Schema's met hyper- en hypofractionering laten geen winst zien in lokale controle.^{1,2} Fein beschrijft in een kleine studie dat een dosis >62,5Gy tot een betere lokale controle leidde.³ Hetzelfde dosisschema kan ook worden toegepast indien patiënt een TNF-perfusie heeft ondergaan.⁴

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat schema's met dagelijkse fracties 'optimaal' zijn. Er is geen aanwijzing dat hyper- of hypofractionering winst oplevert.
----------	--

Niveau 4	Er is geen bewijs voor een totaaldosis optimum.
----------	---

Overige overwegingen

In het algemeen vindt radiatie plaats met behulp van meerdere fotonbundels van megavolt-energie en driedimensionale planning.

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 extremiteit worden zodanige bundelrichtingen gekozen dat niet-aangedane 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. Hemoclips in de bodem en aan de randen van het operatiegebied helpen bij het vaststellen van het doelvolume. 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) of 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 drie à vier weken na de bestraling worden verwijderd. (Zie ook *bijlage 8*).

Aanbeveling

Als dosering na ruime resectie wordt aanbevolen 50Gy in 25 fracties in 5 weken op het eerderbeschreven doelgebied, volgens de ICRU-dosisspecificatie en 10Gy in 5 fracties op dezelfde wijze gedoseerd op het oorspronkelijke tumorbed, met de eerdergenoemde marges.

Bij een niet-vrij snijvlak kan een dosis tot 70Gy worden gegeven.

Indien de patiënt een TNF-perfusie heeft ondergaan, kan hetzelfde dosisschema worden toegepast.

Literatuur

1. Pister PWT, Leung DHY, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679-89.
2. Suit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol* 1994;10:347-56.
3. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, et al: Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: Do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:969-76.
4. Olieman AFT, Pras E, Ginkel RJ van, et al. Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF- α and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:807-14.

Hoofdstuk 8

Chemotherapie

Inleiding

In het algemeen moet worden gesteld dat belangrijke nieuwe kennis over behandelingen alleen kan worden verworven door patiënten in onderzoeksverband te behandelen. Gezien het feit dat weke delen sarcomen zeldzame tumoren zijn, heeft het de voorkeur patiënten voor systemische behandeling naar een centrum te verwijzen. Dit geldt vooral wanneer een multidisciplinaire aanpak vereist is.

Bij de plaatsbepaling van en de keuze voor een chemotherapieregime wordt voornamelijk geen rekening gehouden met het histologische type, met uitzondering van Ewing(-achtige) tumoren en rhabdomyosarcomen (zie *paragraaf 8.5*), GIST-tumoren (zie *bijlage 6*) en extra ossale osteosarcomen.

Doxorubicine, ifosfamide en in mindere mate dacarbazine (DTIC) hebben een bewezen werkzaamheid als monotherapie bij het weke delen sarcoom. Onderwerp van studie op dit moment zijn dosis-effectiviteitsonderzoeken, combinatiebehandelingen, nieuwe cytostatica en receptorblokkers.

8.1 Is er een plaats voor het neoadjuvant (preoperatief) toedienen van chemotherapie?

Wetenschappelijke onderbouwing en conclusie

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 standaard-doseringen. 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%).¹ De vraagstelling blijft echter actueel.

Conclusie

Niveau 4

De waarde van neoadjuvante chemotherapie kan onvoldoende met literatuur worden onderbouwd.

Overige overwegingen

Bij uitzondering, bijvoorbeeld in geval van een primair irresectabel sarcoom buiten de ledematen, zou chemotherapie theoretisch van nut kunnen zijn.

Aanbeveling

Het is de mening van de werkgroep dat, indien preoperatieve chemotherapie wordt overwogen, verwijzing naar een centrum altijd gewenst is.

Literatuur

1. E. Gortzak, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for high-risk adult soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1096-103.

8.2 Is er een plaats voor het adjuvant toedienen van chemotherapie?

Wetenschappelijke onderbouwing

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) weke delen sarcomen. 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 ($p=0,12$)¹. 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. Vanuit een Italiaanse onderzoeksgroep verschenen recent data van een gerandomiseerde studie naar het effect van een dosisintensief chemotherapie regime versus géén systemische behandeling bij hoogrisico sarcomen. 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) ($p=0,03$)². De langetermijndata van deze studie zijn belangrijk voor de verdere beantwoording van dit probleem.

Conclusie

Niveau 2

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

Overige 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.

Aanbeveling

Adjuvante chemotherapie dient aan patiënten met een weke delen sarcoom uitsluitend in studieverband gegeven te worden.

Literatuur

1. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997;350:1647-54.
2. 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.

8.3 Is er een plaats voor het toedienen van chemotherapeutica bij het gemetastaseerd weke delen sarcoom?

Wetenschappelijke onderbouwing

Monotherapie bestaande uit doxorubicine of ifosfamide vormt de standaardtherapie in geval van gemetastaseerde ziekte.¹ Voor doxorubicine is een dosis-responsrelatie aangetoond. Resultaten uit gerandomiseerd onderzoek naar het effect van verschillende doseringen doxorubicine, gegeven als monotherapie bij gemetastaseerd weke delen sarcoom, zijn echter niet beschikbaar. Gebaseerd op responspercentages van diverse fase 2- en fase 3-studies (waarbij monotherapie doxorubicine werd vergeleken met combinatietherapie) is de aanbevolen dosering doxorubicine 75mg/m², eenmaal per drie weken.¹ 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 9g/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.¹ 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 ECOG² en SWOG/CALGB³, toonden een statistisch significant hogere respons voor de combinatie doxorubicine/ifosfamide (circa 30 versus 20%), maar gaven geen

verbetering in overleving.^{2,3} In de EORTC-studie⁴ 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.^{2,4} Er bestaat op dit moment geen standaard tweedelijns chemotherapie.

Voorts is er op dit moment geen bewijs dat hoge-dosis chemotherapie met perifere stamcel reïfusie een verbetering van prognose oplevert.¹

Conclusies

Niveau 2	Mono-chemotherapie voor gemetastaseerde weke delen sarcomen kan zinvol zijn.
Niveau 3	Combinatietherapie resulteert in vergelijking met monotherapie niet in een langere overleving. Er is vooralsnog géén bewijs dat hoge dosis chemotherapie resulteert in verbetering van de prognose bij patiënten met een gemetastaseerd weke delen sarcoom.

Overige overwegingen

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

Aanbeveling

Patiënten met een gemetastaseerde ziekte dienen bij voorkeur in onderzoeksverband te worden behandeld, waarbij in ieder geval overleg met het centrum dient plaats te vinden.

Literatuur

1. Seynaeve C, Verweij J. High-dose chemotherapy in adult sarcomas: no standard yet. *Semin Oncol* 1999;26:119-33.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

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

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een toenemend aantal aanwijzingen dat in de nabije toekomst de keuze voor een systemische therapie voor weke delen sarcomen 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 weke delen sarcomen. In univariate analyses werd een gunstige invloed gezien op de respons bij het liposarcoom, een lagere respons gezien bij het leiomyosarcoom, een relatief gunstige overleving bij liposarcoom en synoviaal sarcoom en een relatief slechtere overleving bij het maligne fibreus histiocytoom.¹

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de reactie op (mono)chemotherapie deels afhankelijk is van het histologische type van een weke delen sarcoom.
----------	--

Overige 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 *bijlage 6*). 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.

Aanbeveling

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

Literatuur

1. 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.

8.5 Wat is de plaats van chemotherapie bij het rhabdomyosarcoom en de Ewing(-achtige) sarcomen?

Wetenschappelijke onderbouwing en conclusie

Daar waar chemotherapie voor de meeste histologische subtypen van weke delen sarcomen leidt tot een responspercentage van 20 tot 30%, is het responspercentage op chemotherapie van rhabdomyosarcomen en Ewing(-achtige) tumoren bij volwassenen meer dan 60%.^{1,2} Tot de groep Ewing(-achtige) sarcomen behoren: Ewing-sarcomen en perifere primitieve neuro-ectodermale tumoren (PNET).

Aanbeveling

Het is de mening van de werkgroep dat het embryonaal rhabdomyosarcoom en de Ewing (-achtige) sarcomen behandeld dienen te worden naar analogie van de behandeling van deze tumoren op de kinderleeftijd. Daarom dienen patiënten met deze sarcomen in een centrum te worden behandeld.

Literatuur

1. 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.
2. 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.

Hoofdstuk 9

Fysiotherapie

Welke plaats heeft fysiotherapie bij patiënten behandeld met resectie en radiotherapie voor een weke delen sarcoom in de extremiteit?

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij ongeveer 50% van de patiënten die gecombineerde radiochirurgie (+/- chemotherapie) kreeg in verband met een weke delen sarcoom in een extremiteit, was sprake van functieverlies.¹ Het is het algemeen wel enigszins te voorspellen wie een hoge kans op – ernstig – functie-verlies heeft na een chirurgische interventie (grote tumor, resectie van bot- of zenuwweefsel). Functieverlies heeft invloed op de kwaliteit van leven.^{2,3}

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.³ Ook worden tot lange tijd na de behandeling pathologische fracturen gezien van in het bestraalde gebied gelegen bot. Een review¹ 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.

Conclusie

Niveau 4

Functieverlies is een prevalentie bijwerking van behandeling van een weke delen sarcoom van een extremiteit die invloed heeft op de kwaliteit van leven. De effecten van fysiotherapie na resectie van een weke delen sarcoom in een extremiteit en postoperatieve radiotherapie zijn niet beschreven in de wetenschappelijke literatuur.

Overige overwegingen

Vanwege de hoge kans op functiebeperkingen na een gecombineerd chirurgisch-radiotherapeutische interventie voor een weke delen sarcoom 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 weke delen sarcomen, Nederlandse richtlijnen beschikbaar.⁴⁵

Aanbeveling

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 weke delen sarcoom.

Literatuur

1. Davis AM. Functional outcome in extremity soft tissue sarcoma. *Seminars in Radiation Oncology* 1999;4:360-8.
2. 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.
3. 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.
4. Oncologieboek IKMN, deel II, Richtlijnen Palliatie van zorg, primaire zorg, januari 2002. Uitgave Integraal Kankercentrum MiddenNederland.
5. Damstra Rj, Indenbosch HJH, Kaandorp CJE, et al. CBO richtlijn -Lymfoedeem. ISBN: 90-76906-52-1; Van Zuiden Communications B.V. 2002.

Hoofdstuk 10

Communicatie en organisatie van zorg

10.1 Communicatie

Wetenschappelijke onderbouwing

Oncologische aandoeningen vormen een bedreiging voor de kwaliteit van leven. Communicatie met patiënten is belangrijk.¹ Patiënt-behandelaarcommunicatie 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.^{2-6,7} Dokter-patiënt-communicatieverbetering is echter niet gemakkelijk te verbinden met een toename in patiënttevredenheid.¹ Goede aandacht voor de communicatie lijkt echter wel effectief te zijn voor het verkrijgen van toestemming van inclusie in gerandomiseerd onderzoek⁸ en kan blijkbaar ook spreekuurtijdwinst opleveren.⁹ Er bestaat discussie over de relatie van dokter-patiënt-communicatie met 'malpractice' claims.¹⁰

Conclusies

Niveau 3	Het is aannemelijk dat aandacht voor de communicatie met de patiënt zinvol is, tegemoetkomend aan de behoefte(n) van de patiënt.
----------	--

Niveau 4	Normen voor goede communicatie in termen van patiënttevredenheid of andere uitkomsten zijn niet gemakkelijk te geven.
----------	---

Overige overwegingen

De werkgroep heeft in samenwerking met de Nederlandse Kankerbestrijding/KWF een patiëntenfolder opgesteld voor patiënten met een weke delen sarcoom. Naar de mening van de werkgroep voldoet deze folder 'Kanker van de weke delen' aan de behoefte aan informatie bij de patiënt.¹¹

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de door de werkgroep in samenwerking met het KWF opgestelde patiëntinformatiefolder voor patiënten met een weke delen sarcoom beschikbaar gesteld moet worden.

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Afdeling Voorlichting en Begeleiding van de Nederlandse Kankerbestrijding/KWF; Kanker van de weke delen, augustus 2002; www.kankerbestrijding.nl.

10.2 Interdisciplinaire organisatie van zorg

Wetenschappelijke onderbouwing: Nederlandse situatie

In de CBO-richtlijn 'Consensustekst diagnostiek en behandeling weke delen tumoren' (1994) werd, naast de medisch-inhoudelijke adviezen, een landelijke en multidisciplinaire aanpak van de zorg voor patiënten met weke delen tumoren bepleit. In 2000 werd door het CBO door middel van een multiple-choice-enquête onder een random selectie van chirurgen, radiologen, pathologen en radiotherapeuten (n=700) ook de invoering van adviezen betreffende 'multidisciplinaire samenwerking' en 'coördinatie van zorg' geëvalueerd. De invoering van de medisch-inhoudelijke adviezen uit deze richtlijn is recent in de Noord-Nederlandse regio onderzocht.¹

Analyses als deze waren mede de aanleiding tot het reviseren van de 'Consensustekst diagnostiek en behandeling weke delen tumoren' (1994) naar het hier voorliggende document (zie *inleidend hoofdstuk*).

Conclusie

Niveau 3

Op basis van een inventarisatie onder de gebruikers van de bestaande Nederlandse 'Consensustekst diagnostiek en behandeling weke delen tumoren' uit 1994 is het aannemelijk dat de organisatorische aspecten van interdisciplinaire samenwerking rondom patiënten met een weke delen sarcoom voor verbetering vatbaar zijn.

Overige overwegingen

Op basis van de conclusies naar aanleiding van deze enquête: 'goede bekendheid met de richtlijn' en 'goede wil tot samenwerking' maar 'hindernissen in de samenwerking in de praktijk van alledag' heeft de werkgroep besloten concreter richting te geven aan de organisatie van het interdisciplinaire overleg. De werkgroep heeft voor dit doel een schema met inhoudelijke voorwaarden voor overleg opgesteld (zie *bijlage 5*). De werkgroep gaat ervan uit dat een overleg, voorbereid en gevoerd over een patiënt, aan de hand van het schema vollediger, efficiënter en daardoor eventueel voor alle betrokkenen zinvoller kan zijn.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert het in deze richtlijn weergegeven inhoudelijke schema voor overleg te gebruiken voor voorbereiding en uitvoering van multidisciplinair overleg betreffende patiënten met weke delen sarcomen.

10.3 Regionale organisatie van zorg

Wetenschappelijke onderbouwing

In een Scandinavische vergelijking tussen gecentraliseerde en perifere behandeling werden bij een retrospectieve inventarisatie van twee cohorten van patiënten met een weke delen sarcoom minder noodzakelijke chirurgische interventies en minder lokale recidieven gezien in 'het centrum', in vergelijking met het 'perifere ziekenhuis'.² In een Engelse studie met een zelfde soort opzet werden minder 'onnodige' amputaties gezien en 'betere' marges.³ Anderen beargumenteren hetzelfde standpunt.^{1,4} In een Nederlandse analyse werd geconcludeerd dat de bestaande richtlijnen beter gevolgd werden in de gespecialiseerde centra.⁵

Conclusie

Niveau 3

Het lijkt waarschijnlijk dat patiënten met een weke delen sarcoom in een centrum een betere behandeling geboden kan worden.

Overige overwegingen

Naast een centrale clustering van kennis en kunde in multidisciplinaire teams betreffende de behandeling van patiënten met weke delen sarcomen lijkt een regionale ondersteuning voor feedback en controle zinvol. Zo'n ondersteuning zou kunnen aansluiten bij de bestaande regiostructuren voor oncologische zorg.

Aanbeveling

Het is de mening van de werkgroep dat de kwaliteit van diagnostiek en behandeling van het weke delen sarcoom daadwerkelijk kan verbeteren als in navolging van de pathologiepanels die in meerdere regio's functioneren, alle overige regio's ook een dergelijk panel voor revisie van de pathologie zouden opzetten.

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. Clasby R, Tilling K, Smith MA, Fletcher CD Variable management of soft tissue sarcoma. *Br J Surg* 1997 84:1692-6.
4. Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialized centres [editorial] *BMJ* 1998;317:93-4.
5. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma-compliance with guidelines. *Cancer* 2001 Jun 1;91(11):2186-95.

Hoofdstuk II

Implementatie van de richtlijn

Inleiding

Bevordering van de wetenschappelijk bewijs van het medisch handelen en van de zorgverlening in ruimere zin neemt al geruime tijd een prominente plaats in op de agenda van de medisch-specialistische verenigingen maar ook van de overheid. De minister van VWS concludeerde op basis van een Medical (Health) Technology Assessment – voortgangsrapportage (MTA of HTA = het onderbouwen van het medisch handelen en de zorgverlening met wetenschappelijk bewijs) van februari 1997 – dat de uitkomsten van MTA inderdaad toenemend vastgelegd worden in richtlijnen voor het professioneel medisch(-specialistisch) handelen, maar dat zij in een te traag tempo of in te geringe mate de kwaliteit van zorg in de dagelijkse praktijk lijken te beïnvloeden.¹

Daaropvolgend heeft een commissie op verzoek van de minister de elementen besproken die belangrijk zijn voor verbetering van de kwaliteit van de zorgverlening. Deze commissie stelde dat, naast 'wetenschappelijk onderbouwde professionele kennis en kunde', ook 'de toenemende noodzaak tot samenwerking door vervlechting van zorgpraktijken' en 'het steeds mondiger en beter geïnformeerd raken van de patiënt' belangrijke pijlers zijn in de verbetering van de kwaliteit van zorg.²

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.

Wetenschappelijke onderbouwing

De implementatie van bestaande medisch-specialistische richtlijnen is in Nederland incidenteel onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit de bestaande onderzoeken kunnen conclusies getrokken worden die relevant zijn voor de implementatie van toekomstige medisch-specialistische richtlijnen.

In een rapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn uit onderzoek gedestilleerde factoren beschreven en becommentarieerd die relevant zijn voor de implementatie van standaarden en richtlijnen.^{3,4}

De twee voornaamste bevindingen worden hier kort weergegeven:

- 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.
- Ideale richtlijnen zijn verder: valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar 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 zorgverlenersperspectief. Een expert valide instrument (AGREE-instrument) ter controle van deze laatstgenoemde items is beschikbaar.⁵

Conclusies

Niveau 3	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 optimaal.
Niveau 4	Over de effectiviteit van een richtlijn, in het algemeen, gemeten op het niveau van de kwaliteit van zorg (patiëntniveau), kan nog geen betrouwbare uitspraak worden gedaan.
Niveau 4	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	Er bestaat expertconsensus over het feit dat in een goede richtlijn naast vakkennis ook epidemiologische gegevens, patiëntvisie en organisatorische aspecten besproken worden.

Overige overwegingen

Deze richtlijn is opgesteld, mede aan de hand van de bovengenoemde AGREE-norm waardoor grotendeels is voldaan aan de expertvalide eisen voor een goede richtlijn. De richtlijn is transparant in de argumentatie waar het de balans betreft van wetenschappelijke gegevens met overige overwegingen (bijvoorbeeld: beschikbaarheid, uitvoerbaarheid, zorgverleners). Behalve een intrinsiek optimale richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen.

Echter³:

- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn).
- Er bestaat geen één-op-één relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en het effect van de ‘complete’ implementatiestrategieën.
- Vóór implementatie moet expliciet aandacht worden besteed aan bevorderende en belemmerende factoren voor implementatie (pér doelgroep en/of setting).

De werkgroep rekent het niet tot haar taak een mening te geven over de wijze waarop een richtlijn geïmplementeerd en het effect ervan geëvalueerd zou moeten worden. Wel wil zij in deze korte beknopte bijdrage een aantal voorstellen en adviezen tot onderzoek naar voren brengen, die de implementatie van deze en eventueel afgeleide richtlijnen of protocollen zouden kunnen bevorderen.

De werkgroep heeft de volgende keuzes gemaakt ter bevordering van de implementatie:

- Ter bevordering van implementatie wordt de richtlijn zo intensief mogelijk onder de leden van de relevante wetenschappelijke verenigingen verspreid. Een zo groot mogelijk draagvlak wordt gecreëerd door de richtlijn in iedere betrokken wetenschappelijke vereniging plenair voor te dragen en te bespreken.
- De werkgroep is van mening dat delen van de richtlijn waar relevant en rekening houdend met lokale omstandigheden, omgezet zouden moeten worden in (afdelings-) en regionale protocollen.
- Van de algoritmes en belangrijke beslisstappen is een geplastificeerde kaart gemaakt en verspreid.
- De werkgroep adviseert het gebruik van het formulier: ‘Eisen aan beschikbaarheid van gegevens tijdens multidisciplinair overleg’ (bijlage 5 in deze richtlijn) bij de bespreking van patiënten met een weke delen sarcoom.
- De werkgroep adviseert de (commissies kwaliteit van de) deelnemende wetenschappelijke verenigingen om op de wetenschappelijke vergadering, één jaar na het uitkomen van de richtlijn, opnieuw een bespreking van de richtlijn te agenderen om ‘startproblemen’ met de richtlijn te inventariseren en vroegtijdige bijstelling mogelijk te maken.
- De werkgroep adviseert de commissies kwaliteit van de wetenschappelijke verenigingen om vervolgens jaarlijks de inhoud van de richtlijn te toetsen aan de wetenschappelijke ontwikkelingen en te overwegen of gehele of gedeeltelijke bijstelling noodzakelijk is.
- De werkgroep adviseert over een drietal jaren een herhaling van de in *paragraaf 10.2* uitgevoerde inventarisatie uit te voeren.
- De werkgroep adviseert om (regionale) commissie(s) te benoemen die in samenwerking met de NWWDT een aantal ‘indicatoren’ (structuur, uitkomst, maar vooral procesindicatoren) formuleert op basis van deze richtlijn. Met deze indicatoren moet het mogelijk worden dat individuele zorgverstrekkers zich, als zij dat willen, bewust worden van het niveau van de door hen verstrekte zorg.

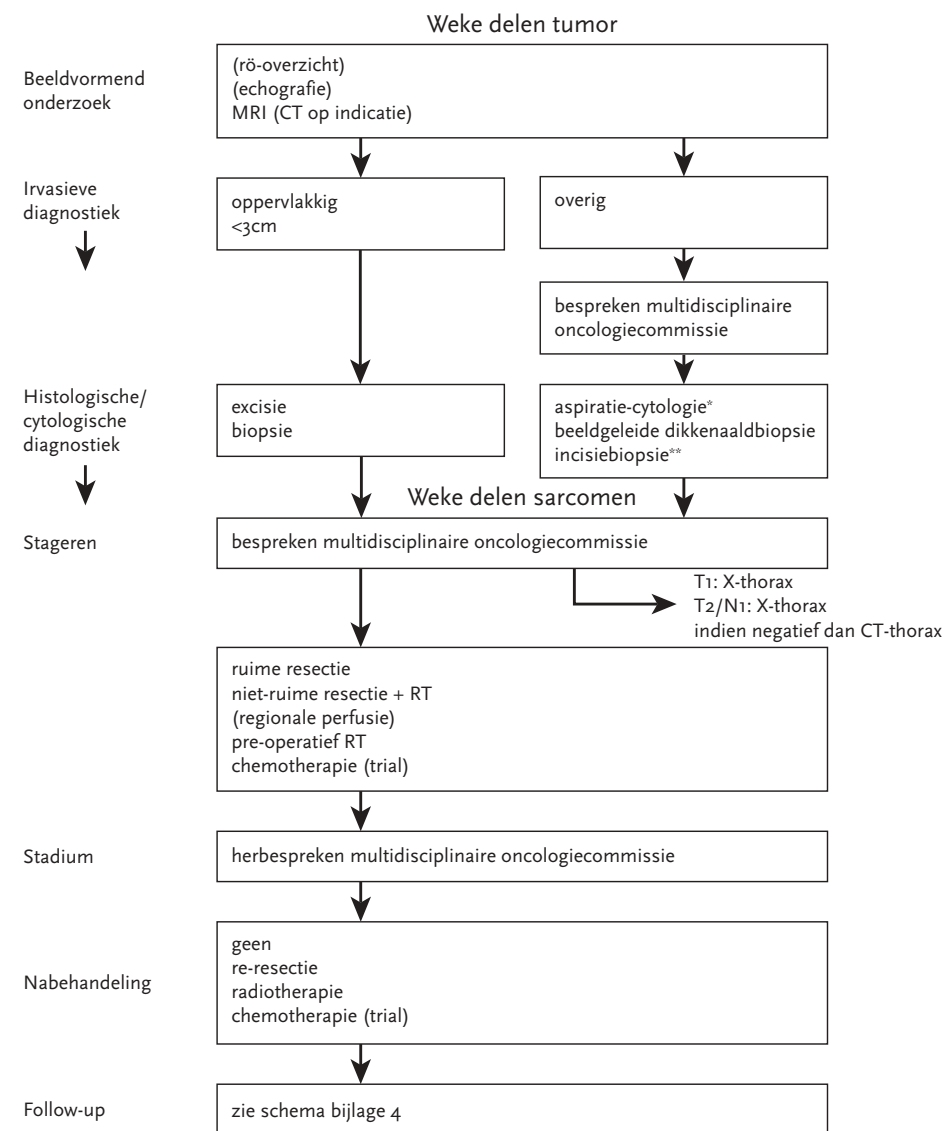
Literatuur

1. Borst Eilers E. Ministerie VWS. Medische technologie assessment en doelmatigheid van zorg (brief). Rijswijk VWS, 1997;(CSZ/EZ-9748001).
2. Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000;2000/18.
3. Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit;2000.
4. NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. Effect. Health Care;(feb)1999.
5. The AGREE collaboration. Agree instrument. www.agreecollaboration.org N Engl J Med in press 2001.

Bijlagen

Bijlage 1

Stroomdiagram weke delen tumoren met verdenking op maligniteit



* alleen onderscheid lymfogeen, epitheliaal, mesenchymaal
 ** onder strikte voorwaarden
 *** bij M+: behandeling individualiseren

Bijlage 2

WHO 2002 Classification of soft tissue tumors

ADIPOCYTIC TUMOURS		Angiomyofibroblastoma	8826/0
Benign		Cellular angiofibroma	9160/0
Lipoma (incl. intramuscular, synovial, tendon)	8850/0	Nuchal-type fibroma	8810/0
Lipomatosis	8850/0	Gardner fibroma	8810/0
Lipomatosis of nerve	8850/0	Calcifying fibrous tumour	
Lipoblastoma/Lipoblastomatosis	8881/0	Giant cell angiofibroma	9160/0
Angiolipoma	8861/0	Intermediate (locally aggressive)	
Myolipoma	8890/0	Superficial fibromatoses (palmar/plantar)	8821/1
Chondroid lipoma	8862/0	Desmoid-type fibromatoses	8821/1
Extrarenal angiomyolipoma	8860/0	Lipofibromatosis	
Extra-adrenal myelolipoma	8870/0	Intermediate (rarely metastasising)	
Spindle cell/pleomorphic lipoma	8857/0	Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma (incl. lipomatous haemangiopericytoma)	8815/1
Hibernoma	8880/0	Inflammatory myofibroblastic tumour	
Intermediate (locally aggressive)		Low grade myofibroblastic sarcoma	8825/1
Atypical lipomatous tumour/Well differentiated liposarcoma	8851/3	Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma	8825/3
Malignant		Infantile fibrosarcoma	8811/3
Dedifferentiated liposarcoma	8858/3		8814/3
Myxoid liposarcoma	8852/3	Malignant	
Round cell liposarcoma	8853/3	Adult fibrosarcoma	8810/3
Pleomorphic liposarcoma	8854/3	Myxofibrosarcoma	8811/3
Mixed-type liposarcoma	8855/3	Low grade fibromyxoid sarcoma	
Liposarcoma, not otherwise specified	8850/3	hyalinising spindle cell tumour	8811/3
		Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	8810/3
FIBROBLASTIC/MYOFIBROBLASTIC TUMOURS		SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS	
Benign		Benign	
Nodular fasciitis (incl. cranial & intravascular)		Giant cell tumour of tendon sheath	9252/0
Proliferative fasciitis		Diffuse-type giant cell tumour (incl. extra-articular)	9251/0
Proliferative myositis		Deep benign fibrous histiocytoma	8830/0
Myositis ossificans fibro-osseous pseudotumour of digits		Intermediate (rarely metastasising)	
Ischaemic fasciitis	8820/0	Plexiform fibrohistiocytic tumour	8835/1
Elastofibroma		Giant cell tumour of soft tissues	9251/1
Fibrous hamartoma of infancy	8824/0	Malignant	
Myofibroma/Myofibromatosis		Pleomorphic 'MFH'/Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8830/3
Fibromatosis colli		Giant cell 'MFH'/Undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells	8830/3
Juvenile hyaline fibromatosis		Inflammatory 'MFH'/Undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation	8830/3
Inclusion body fibromatosis	8810/0		
Fibroma of tendon sheath	8810/0		
Desmoplastic fibroblastoma	8825/0		
Mammary-type myofibroblastoma	8810/0		
Calcifying aponeurotic fibroma	8810/0		

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 8910/3
Alveolar rhabdomyosarcoma	8920/3
(incl. solid, anaplastic)	8901/3
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
Extraskelatal osteosarcoma	9180/3

TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION

Benign

Intramuscular myxoma	8840/0
(incl. cellular variant)	
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	8842/0
(incl. atypical / malignant)	
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
Extraskelatal myxoid chondrosarcoma	9231/3
("chordoid" type)	
PNET / Extraskelatal Ewing tumour	
pPNET	9364/3
extraskelatal 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	
Initial sarcoma	8800/3

2.1 Gradering van weke delen tumoren

2.1.1 Histologisch type en gradering (gebaseerd op¹ en aangepast op basis van² en³)

2.1.1.1 Tumoren waarvan de gradering inherent is aan de histologische classificatie
Graad II en III ('Hooggradig')

- Ewing's sarcoom/perifere primitieve neuroectodermale tumor (PNET)
- Rhabdomyosarcoom (met uitzondering van spoelcelvariant)
- Angiosarcoom
- Pleiomorf en rondcellig liposarcoom
- Osteosarcoom van de weke delen
- Mesenchymaal chondrosarcoom
- Desmoplastische kleincellige tumor
- Extrarenale rhabdoide tumor

Graad I ('Laaggradig')

- Hooggedifferentieerd liposarcoom/atypisch lipoom
- Dermatofibrosarcoma protuberans
- Angiomatoid maligne fibreus histiocytoom

2.1.1.2 Tumoren die niet goed te graderen zijn, maar die veelal metastaseren binnen
10-20 jaar

- Alveolair weke delen sarcoom
- 'Clear cell' sarcoom
- Epithelioid cel sarcoom
- Maligne perifere zenuwschede tumor

2.1.1.3 Tumoren met variabel biologisch gedrag waarvoor geen graderingscriteria
zijn vastgesteld

- Dermatofibrosarcoma protuberans
- Atypisch fibroxanthoom
- Myxoïd chondrosarcoom
- Maligne granulaire cel tumor
- Maligne mesenchymoom
- Haemangiopericytoom

2.1.2 Tumoren waarbij moleculair genetisch onderzoek behulpzaam kan zijn bij de classificatie

- Ewing's sarcoom/Askin tumor/perifere primitieve neuroectodermale tumor (pNET)
- Myxoïd liposarcoom
- Synoviosarcoom
- 'Clear cell' sarcoom
- Intra-abdominale desmoplastische kleincellige tumor
- Myxoïd chondrosarcoom
- Alveolair rhabdomyosarcoom
- Congenitaal fibrosarcoom

Literatuur:

1. Fletcher CDM, Kempson RL, and Weiss SW. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. *Virchows Arch* 1999;434:187-91.
2. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors* (ed 4th). St Louis:C.V.Mosby Co;2001.
3. 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.

Bijlage 3

TNM-stadiëring 2002

Soft tissues (ICD-o C38.1,2, 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.

<i>T categories</i>	Physical examination and imaging
<i>N categories</i>	Physical examination and imaging
<i>M categories</i>	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 NOS (C38.3).

Histological Types of Tumour

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

Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Epithelioid sarcoma	8804/3
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	9231/3
Extraskeletal osteosarcoma	9180/3
Extraskeletal Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor (PNET)	9260/3
Fibrosarcoma	8810/3
Leiomyosarcoma	8890/3
Liposarcoma	8850/3
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3
Malignant Mesenchymoma	8990/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Synovial sarcoma	9040/3
Undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma	8800/3

The following histological types are not included: Kaposi sarcoma, dermatofibrosarcoma (protuberans), Desmoid type fibromatosis and sarcoma arising from 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.

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 classification

T-primary tumour

TX	primary tumour cannot be assessed
To	No evidence of primary tumour
T1	Tumour 5cm or less in greatest dimension
	T1a Superficial tumour*
	T1b Deep tumour*
T2	Tumour more than 5cm 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
No	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M-Distant metastasis

MX	Distant metastasis cannot be assessed
Mo	No Distant metastasis
M1	Distant metastasis

pTNM Pathological classification

The pT, pN and pM categories correspond to the T, N and M 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 systems	Four grade systems
Low grade	Grade 1	Grade 1 Grade 2
High grade	Grade 2 Grade 3	Grade 3 Grade 4

Stage grouping

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

Summary

Soft tissue sarcoma		
T1	T1a	≤5cm superficial
	T1b	deep
T2	T2a	>5cm superficial
	T2b	deep
N1		regional
		Low grade High grade

Bijlage 4

Follow-up

Zie paragrafen 3.3.1 en 6.3.

Follow-up

Follow-up dient gericht te zijn op:

1. controle (functie)herstel na behandeling
2. herkennen van lokaal recidief
3. herkennen van longmetastase(n)
4. herkennen van late complicaties

Frequentie follow-up:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
 - o 1^e en 2^e jaar: iedere 4 maanden
 - o 3^e, 4^e en 5^e jaar: iedere 6 maanden
 - o >5^e-10^e jaar: 1 x per jaar

- Beeldvormend onderzoek

MRI

CT bij abdominale lokalisatie ^{**}

Bij oppervlakkige tumor:

- Eenmalig na 4 maanden en daarna op indicatie

Bij diepe tumoren:

- Eenmalig na 4 maanden en op indicatie daarna jaarlijks
- Eenmalig na 4 maanden en daarna jaarlijks

X-Thorax

Iedere vier maanden gedurende de eerste twee jaar, hierna jaarlijks.

Cave Bij GIST: jaarlijks CT-onderzoek van het abdomen.

Indicaties voor CT of MRI

- postoperatief uitgangssituatie vastleggen bij moeilijk te controleren tumorgebied
 - o forse fibrose door OK-RT
 - o hoofd-hals
 - o retroperitoneaal (CT)
 - o intrathoracaal (CT)
 - o bekken-heup
- vervolg status localis na dubieus ruime chirurgie
- bij klachten of klinische suspectie

Bijlage 5

Eisen aan beschikbaarheid van gegevens
tijdens multidisciplinair overleg

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 weke delen sarcoom de hierna genoemde gegevens beschikbaar moeten zijn:

Zie *paragrafen 6.3 en 10.2.*

Beschikbaar betreffende**I Voorgeschiedenis**

- oncologische aandoeningen?
- andere relevante comorbiditeit?

II Radiodiagnostiek

- o foto's
- o verslagen

III Behandeling

- cTNM
- ruime resectie/amputatie
 - korte omschrijving
- marginale resectie + geplande radiotherapie
- radiotherapie (palliatief)

IV (Neo-)adjuvante behandeling

- chemotherapie
 - medicament
 - dosis
 - frequentie
- regionale perfusie
- radiotherapie
 - dosis totaal
 - fractie's

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

Bijlage 6

Gastro-intestinale stroma tumoren (GIST)

Zie ook *paragraaf 8.4*.

Gastro-intestinale stroma tumoren (GISTen) vormen een subgroep van mesenchymale tumoren van de wand van het gastro-intestinale kanaal, het omentum of het mesenterium.¹ Ze ontstaan, dan wel differentiëren, uit de interstitiële cellen van Cajal die waarschijnlijk als enige cellen in de darm zowel Kit (CD 117) als CD 34 tot expressie brengen.² Ook het merendeel van de GISTen brengt CD 117 tot expressie en in mindere mate tevens CD 34.³ De beoordeling of er sprake is van een maligne GIST is afhankelijk van onder andere de mitose-index, de tumor-grootte (in het algemeen groter dan 5cm) en het feit of metastasering heeft plaatsgevonden. Metastasering vindt hoofdzakelijk intra-abdominaal en naar de lever plaats.⁴

De behandeling van deze tumoren is primair chirurgisch. In geval van metastasen kan chirurgie overwogen worden, met name als sprake is van een beperkt aantal, goed resectabele metastasen met een geringe verdubbelingstijd. In het geval er snel progressieve en/of uitgebreide metastasering bestaat, is chirurgie geen optie.

Chemotherapie, zoals gegeven bij weke delen sarcomen, bestaande uit doxorubicine of ifosfamide, is niet effectief. Recent heeft een tyrosinekinase receptorremmer, de c-KIT-remmer STI571 (imatinib mesylate, Glivec®), opvallende resultaten laten zien, te meer daar standaard chemotherapie bij deze groep niet effectief is gebleken.⁵⁻⁸ Objectieve responspercentages (complete/partiële respons) gerapporteerd in fase 2-studies, bedragen 35-57%, terwijl er bij een belangrijk deel van de patiënten sprake is van langdurige stabiele ziekte (>6 maanden) en verbetering van de klinische conditie. Er zijn nog geen gegevens over de mediane responsduur.^{7,8} Omdat een GIST eerst en vooral intra-abdominaal en naar de lever metastaseert, is een CT-abdomen in de follow-up aangewezen.

Literatuur

1. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-18.
2. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, Chorneyko K, Riddell RH, Huizinga JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 2000;156:1157-63.
3. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-34.

4. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, Torn Broers GH, Pijpe J, Mastik MF, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000;18:3211-20.
5. Oosterom AT van, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
6. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002;3:655-64.
7. Demetri GD, Mehren M von, Blanke CD, Abbeele AD van den, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;15:472-80.
8. Judson I, Verweij J, Oosterom A van, et al. Imatinib, an active agent for GIST but not for other soft tissue sarcoma subtypes not characterized for KIT and PDGF-R expression. Results of EORTC phase II studies. *Proceedings ASCO* 2002;abstract #1609 *Eur J Cancer In Press* 2003.

Bijlage 7

Phylloides tumoren

Inleiding

Van alle mammatumoren behoort 0,3-0,9% tot de groep van phylloides tumoren. De incidentie is ongeveer 2,1 maligne phylloides tumoren per 1.000.000 vrouwen per jaar.¹ Er zijn verschillende pathologie classificatiesystemen, maar het meest wordt het classificatiesysteem volgens Pietruszka en Barnes gebruikt.² Op basis van mitoseactiviteit, tumorbegrenzing en atypie van het stroma komt men op deze manier tot drie subgroepen: benigne, borderline en maligne.

Beeldvormend onderzoek

- Mammografie: goed begrensde afwijking, duidelijke halo, geen microcalcificaties.
- Echografie: solide, geen slagschaduw.
- Cytologie: naast epitheliale cellen ook hypercellulair stroma met atypie.
- Dikkenaaldbiopsieën: enige mogelijkheid (naast resectie) voor zekere diagnose.

Behandeling

- Benigne: ruime lokale resectie.
- Borderline: idem (eventueel ablatio).
- Maligne: ablatio (geen okselkliertoilet).

Er is geen indicatie voor radiotherapie in het kader van een borstsparende behandeling bij resectie met ruime marges^{3,5}, hoewel er door de kleine aantallen patiënten enige onzekerheid blijft.⁵

Follow-up

- Benigne: geen.
- Borderline: ja.
- Maligne: ja.

Behandeling van lokaal recidief

- Chirurgisch (radiotherapie individueel).⁴

Metastasen

- Chemotherapie (conform weke delen sarcoom).

Literatuur

1. Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy for phyllodes tumours. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:291-5.
2. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma Phyllodes: A clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer* 1978;41:1974-83.
3. 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.
4. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK. Adjuvant radiotherapy for phyllodes tumor of breast. *Radiat Oncol Investig* 1998;6(6):264-7.
5. 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.

Bijlage 8

Retroperitoneale sarcomen

Zie *paragrafen 5.5 en 5.7*.

8.1 Inleiding

Van alle tumoren in het retroperitoneum is 80% maligne, meestal is sprake van een retroperitoneaal gelegen sarcoom, echter maligne lymfomen en carcinomen secundair aan een onbekende primaire tumor worden eveneens retroperitoneaal gevonden. 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.¹

Wetenschappelijke onderbouwing

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.^{2,3,4} Bepalend voor de kwaliteit van de resectie is de aan- of afwezigheid van marge ten opzichte van de essentiële retroperitoneale structuren. Adequate preoperatieve diagnostiek is geassocieerd met beter chirurgisch resultaat. Preoperatieve diagnostiek bestaat uit CT-scanning van het abdomen en representatieve histologische dikkenaaldbipten genomen via een route die de peritoneaalholte mijdt.

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.⁵

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 centrum met chirurgische expertise in de behandeling van dit sarcoom. Dit centrum dient voorts te beschikken over mogelijkheden voor intraoperatieve radiotherapie dan wel brachytherapie. De chirurg moet bekend zijn met technieken om uitwendige radiotherapie van het retroperitoneaal gelegen tumorbed mogelijk te maken.

Literatuur

1. 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.
2. Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL. Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical technique? *Eur J Surg Oncol* 1995;21:617-22.
3. 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.
4. Dalen Th van. Management of soft tissue sarcoma in the retroperitoneal space. Utrecht:Proefschrift Universiteit van Utrecht:2000.
5. Sindelar WF, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128:402-10.

8.2 Behandeling van retroperitoneale sarcomen

Wetenschappelijke onderbouwing

Enkele retrospectieve series suggereren dat met aanvullende radiotherapie bij retroperitoneale sarcomen de (in het algemeen hoge) kans op een lokaal recidief kan worden verlaagd.^{1,2} Intraoperatieve radiotherapie lijkt bij deze tumoren geschikt, maar wordt slechts op enkele plaatsen in Nederland toegepast.³

Door de anatomische verhoudingen bij retroperitoneale sarcomen zal een ruime resectie soms moeten bestaan uit het meeverwijderen van nabijgelegen structuren, zoals colon, ureter, iliacale vaten etcetera met de optie een reconstructie te kunnen uitvoeren. Veelal blijken de marges nog onvoldoende te 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. Om voldoende bestralingsdosis op het oorspronkelijke tumorbed te kunnen geven, dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden om te voorkomen dat bijvoorbeeld de dunne darm irreversibele stralenschade oploopt, die op de langere termijn tot uiting komt.

Eén belangrijke maatregel bij radiotherapie voor retroperitoneale sarcomen is dus het weg houden van het dunnedarmpakket van het operatiegebied door middel van het gebruik van het omentum of een 'spacer' ('tissue-expander' gevuld met fysiologisch zout of een siliconen mammaprothese).⁴ Het plaatsen van een 'spacer' of omentumplastiek tussen het te bestralen gebied en deze organen maakt het mogelijk om een hogere bestralingsdosis toe te dienen. Deze 'expanders' dienen zo mogelijk drie à vier weken na de bestraling te worden verwijderd.

Conclusie

Niveau B

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

Overige overwegingen

Hoewel in het algemeen bij weke delen sarcomen 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 voorzorgsmaatregelen 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 met ervaring op het gebied van de behandeling van weke delen sarcomen 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.

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Ball ABS, Casoni A, Watkins RM, Meirion Thomas J. Silicone implant to prevent visceral damage during adjuvant radiotherapy for retroperitoneal sarcoma. *Br J Radiol* 1990;63:346-8.

Bijlage 9

Desmoid-type fibromatoses

9.1 Inleiding

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 weke delen tumoren. De incidentie is naar schatting 0,2 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 (cicatriciale fibromatose) of na bestraling. Intra-abdominale desmoid-tumoren vormen een karakteristiek onderdeel van de autosomaal dominant overervende aandoening Familiaire Adenomeuze Polyposis (FAP). 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 kiemlijnmutaties 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. Onduidelijk is of het hier ook om mutaties in het APC-gen gaat. 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 desmoid 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) kiemlijnmutatie 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 geïnfiltrateerde 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 actieve zien en vaak ook voor desmine, in die gebieden waar de proliferatie actief is. 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 tunnel-syndroom, 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 fibromatosis bij polyposis coli. Fibrosarcomen daarentegen hebben volledig andere chromosomale afwijkingen, voornamelijk structureel, met complexe karyotypen.

9.2 Behandeling

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. De chirurgische behandeling 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.¹

Zoals gezegd is ruime chirurgische resectie de eerste keuze bij patiënten met desmoid-type fibromatoses. 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 weke delen tumoren 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 50-60Gy in fracties van 2Gy.

In de literatuur zijn ook meldingen van respons op hormonale therapie en chemotherapie bij deze

tumoren terug te vinden. Tamoxifen is met name gebruikt bij patiënten met intra-abdominale desmoid-tumoren, waarbij een lokale behandeling met chirurgie en of radiotherapie vaak onmogelijk is. Het gaat in de meeste gevallen om zeer kleine getallen en verder onderzoek is nodig om de precieze waarde van deze behandelingen vast te stellen.

Conclusie

Niveau B	Desmoid-type fibromatoses dienen lokaal als een maligniteit te worden behandeld. Het is aannemelijk dat na elke resectie 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.
----------	--

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.² 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 fibromatoses is van veel factoren afhankelijk en dient plaats te vinden in een centrum met ervaring op het gebied van de weke delen tumoren.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat ook de behandeling van patiënten met een agressieve fibrose in multidisciplinair verband moet plaatsvinden waarbij bovenstaande voor- en nadelen van de behandelingsmodaliteiten door een expertgroep in overleg met de patiënt afgewogen moeten worden.

Literatuur

1. 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.
2. 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.

Bijlage 10

Regionale geïsoleerde perfusie

Met deze methode is het mogelijk zonder risico van ernstige toxiciteit hoge doses cytostatica toe te dienen in de extremiteiten. Voor het weke delen sarcoom zijn de resultaten met cytostatica eventueel in combinatie met hyperthermie, teleurstellend.

Tumor Necrose Factor α (TNF- α) is een cytokine met een acuut en soms dramatisch effect in dierexperimentele tumormodellen. Werkzame doseringen in het proefdier zijn vele malen hoger (>20 maal) dan de maximale toegestane dosis bij de mens. Systemische toediening bij de mens gaat gepaard met ernstige toxiciteit zonder een belangrijk antitumor-effect. Werkzame spiegels kunnen wel bereikt worden met een regionale geïsoleerde perfusie van de ledematen. Het antitumor-effect berust voornamelijk op een selectieve totale destructie van het tumorvaatbed. Melfalan werkt sterk synergistisch in combinatie met TNF- α . 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 weke delen sarcomen zijn complete remissie: 44%; partiële remissie: 53%; en SD 3%.

Een anatomische of functionele amputatie kan bij 90% van de patiënten worden voorkomen door de tumorrest marginaal te reserteren en op indicatie na te bestralen.

Conclusie

Niveau B

Een amputatie van een ledemaat kan worden voorkomen door het weke delen sarcoom eerst te behandelen met een regionale geïsoleerde perfusie met TNF- α en melfalan.

Literatuur

1. 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].
2. Kim CJ, Puleo C, Letson GD, Reintgen D. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity sarcomas. *Cancer Control* 2001 May-Jun;8(3):269-73.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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;118:7074.
10. Plaat BE, Molenaar WM, Mastik MF, Koudstaal J, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ. Hyperthermic isolated limb perfusion with TNF- α and melphalan in patients with locally advanced soft tissue sarcomas: therapy induced changes in proliferation and apoptosis. *Clin Cancer Res* 1999;5:1650-7.
11. 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.

Bijlage II

Metastasectomie

Is er bij de behandeling van patiënten met weke delen tumoren een plaats voor metastasectomie? Het weke delen sarcoom 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 de resectie met ruime chirurgische marges is uitgevoerd (eventueel volgend op een adequate behandeling van het lokaal recidief) is de vijfjaarsoverleving 35%.¹

Ook van resectie van longmetastasen is in een selecte groep van patiënten een vijfjaars-overleving bij 35% van de patiënten gezien.^{2,3} Snelle terugkeer van metastasen is een negatief prognostische factor. Intensieve follow-up na resectie van longmetastase(n) wordt geadviseerd.^{1,3,4} In de literatuur zijn geen relevante gegevens over de combinatie chemotherapie en metastasectomie beschikbaar.

Conclusie

Niveau B

Als naar het oordeel van de chirurg longmetastase(n) resectabel zijn, verdient metastasectomie de voorkeur vanwege het te verwachten overlevingsvoordeel.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat chirurgische behandeling van longmetastasen van het weke delen sarcoom de voorkeur heeft boven chemotherapie.

Literatuur

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

Bijlage 12

CBO-enquête ‘Multidisciplinaire samenwerking weke delen tumoren’

In 2000 werd door het CBO door middel van een multiple-choice-enquête onder een random selectie van chirurgen, radiologen, pathologen en radiotherapeuten ook de invoering van adviezen betreffende ‘multidisciplinaire samenwerking’ en ‘coördinatie van zorg’ geëvalueerd. Deze CBO-enquête concentreerde zich vooral op ‘meningen’ over de samenwerking met andere zorgverleners en over de centralisering van zorg.

De meerderheid van de (296) respondenten gaf aan dat zij zich *bewust* (‘cursief’ verwijst naar de tabel) waren van het bestaan van de richtlijn. Een minderheid van de respondenten consulteerde (*cons*) de richtlijn, als zij een relevante patiënt zagen. Een grote meerderheid van de respondenten was het eens met ‘team consultatie en behandeling’, ‘centralisatie van behandeling’ en ‘nationale coördinatie van zorg’.

Over de werkelijke samenwerking was kennelijk minder ‘tevredenheid’. In de tabel is bijvoorbeeld te zien dat 24,7% van de respondenten in de enquête ‘problemen aangaf in de samenwerking met de patholoog’ (*chir*►[#]*pathol*), en dat 73,3% van de responderend pathologen ‘problemen aangaf in de samenwerking met de chirurg’ (*pathol*►[#]*chir*). De hier weergegeven percentages zijn de som van alle in de enquête genoemde problemen als: ‘gegevensuitwisseling’, ‘bereikbaarheid’ en bijvoorbeeld ‘wachtijden voor patiënten’.

Tabel 1. Enquête Weke Delen Tumoren

%JA ►	BEWUST	CONS	TEAM	CENTR	NATION	#CHIR	#PATHOL	#RADIOL	#RTX
CHIR	80,0	35,1	97,6	77,6	94,0		24,7	23,5	8,2
PATHOL	74,7	10,7*	100	84,0	88,0	73,3		17,3	0
RADIOL	39,3*	3,8*	100	93,1	89,7	57,1	14,3		7,1
RTX	99,0	57,7	100	87,8	96,9	60,2	25,5	24,5	

Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat de adviezen in de richtlijn ‘bekend zijn’ en dat ‘de wil tot toepassing’ van de adviezen wat betreft samenwerking meer dan voldoende aanwezig is, maar dat ‘de uitvoering’ en de daadwerkelijke samenwerking niet altijd even gestroomlijnd verlopen.

Bijlage 13

Procedure van richtlijnontwikkeling

De aanbevelingen in de richtlijn zijn zoveel mogelijk objectief en evidence-based. Dat wil zeggen dat bij het formuleren van die aanbevelingen of adviezen, allereerst waar mogelijk, gebruik is gemaakt van bewijs uit de wetenschappelijke literatuur. Op basis van deze literatuur wordt een 'wetenschappelijke conclusie' geformuleerd. De kans op vertekening van wetenschappelijke literatuur is groot als gegevens alleen gebaseerd zijn op de mening van experts. Deze kans op vertekening is kleiner als aan een wetenschappelijk gegeven een systematische meta-analyse van enkele goede gerandomiseerde studies ten grondslag ligt. Deze kans op vertekening is omgekeerd evenredig met de 'mate van bewijs'. De 'mate van bewijs' van een wetenschappelijke conclusie wordt op een gestandaardiseerde manier in de richtlijn verwerkt. In de tekst van adviezen en aanbevelingen in de richtlijn wordt per aanbeveling volgend op een wetenschappelijke conclusie op een systematische manier de bewijskracht uit de conclusie meegenomen.

Zonder dat voor een bepaalde conclusie hooggeclassificeerd wetenschappelijk bewijs beschikbaar is kunnen toch duidelijke aanbevelingen geformuleerd worden. Bijvoorbeeld op grond van de mening van de werkgroepleden. Dat wordt dan ook als zodanig vermeld in de richtlijntekst, zoals: "Het is de mening van de werkgroep dat...". Als er echter wel goed wetenschappelijk bewijs is voor een conclusie ("Het is aangetoond dat...") zal de aanbeveling daar op aansluiten met bijvoorbeeld: "Men dient...".

De redactie van iedere separate aanbeveling in de richtlijn is dus deels afhankelijk van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs achter die aanbeveling. De relatie van de redactie van een aanbeveling in de richtlijn met de 'mate van bewijs' zoals in de literatuur gevonden is, wordt aangegeven in de tabellen 1a-c.

Voor het vinden van het maximum aan bewijs voor de conclusies is een nauwgezette strategie van literatuuronderzoek nodig. Dat wil zeggen dat zoveel mogelijk zekerheid verkregen moet worden over de kennis achter een bepaalde aanbeveling. Het verzamelen van literatuurreferenties werd ondersteund door het CBO. Vervolgens zijn de relevant geachte artikelen beoordeeld aan de hand van een literatuurbeoordelingsformulier. Op dit formulier zijn algemene en specifieke criteria aangegeven waaraan studies moeten voldoen, in volgorde van belangrijkheid. Met behulp van het literatuurbeoordelingsformulier hebben de werkgroepleden de beschikbare studies geanalyseerd. Op deze manier wordt transparantie en eenvormigheid in de weging van het bewijs verkregen.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje ‘wetenschappelijk bewijs’. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een conclusie. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje ‘overige overwegingen’. De aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen. In lokale protocollen op basis van de richtlijn kunnen dit soort overwegingen ook expliciet aan de orde komen.

Het volgen van deze procedure biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Kosteneffectiviteit

Door toenemende aandacht voor kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen, die doelmatig handelen bevorderen toe. Het gaat daarbij om aanscherping van de indicatiestelling voor diagnostische en therapeutische interventies. De beoogde effecten van het medisch handelen blijven echter het belangrijkste criterium voor kwaliteit. Waar kostenoverwegingen hebben meegespeeld in de adviezen van deze richtlijn is dat expliciet vermeld. Er zijn door de werkgroep geen voor deze richtlijn specifieke kosteneffectiviteits-analyses gedaan.

Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt verstuurd naar de oncologische werkgroepen van alle ziekenhuizen in Nederland. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

Om te kunnen evalueren wat het effect is van het invoeren van de aanbevelingen uit de richtlijn kunnen indicatoren worden ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Indeling van bewijs

Uniforme indeling van de literatuur naar mate van bewijs en bepaling van het niveau van het advies:

Tabel 1a Mate van bewijs bij studies betreffende interventies en behandeling

A1	Meta-analyses die ten minste enkele gerandomiseerde 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, cohortstudies, case-controlstudies).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	De mening van de deskundigen.

Tabel 1b: Mate van bewijs bij diagnostische tests

A1

Onderzoek naar effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goedgedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis wordt gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.

A2

Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij vooraf 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 gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden, en de resultaten van de test en de gouden standaard moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële 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 van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.

C

Niet-vergelijkend onderzoek.

D

De mening van de deskundigen.

Tabel 1c: Niveau en formulering van conclusies

Niveau	Niveau van onderzoek moet minstens zijn	Voorbeeld conclusie (C) en advies (A)
1	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A.	C: – het is aangetoond dat... A: – men dient...
2	Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.	C: – het is aannemelijk... A: – men zou ...moeten...
3	Niet ondersteund door voldoende onderzoek van niveau A of B	C: – er zijn aanwijzingen dat... A: – men kan...
4	Advies op grond van de mening van de werkgroepleden; niveau D	C, A: – de werkgroep is van mening dat...

Tabel 2: Literatuurclassificatie

Zoekvolgorde van artikelen:

- 1 meta-analyse van prospectieve RCT's
- 2 prospectief onderzoek in RCT
- 3 prospectief opgezette cohort
 - a: multicenter-dataverzameling
 - b: monocenter-dataverzameling
- case control studies
- 4 retrospectieve case pooling
 - a: multicenter
 - b: monocenter
- case reports (en kleine aantallen patiënten)
- expert opinion

