

# Richtlijn

# Wekedelentumoren

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

## **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Stichting Patiëntenplatform Sarcomen

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten

## **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

**Colofon**

RICHTLIJN

© 2024

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Domus Medica

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

085 04 81 460

nvvh@heelkunde.nl

www.heelkunde.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 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.

## Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep.....	4
Startpagina – Wekedelentumoren.....	5
Verantwoording.....	6
Module 1 – Diagnostiek tumor .....	15
Module 2 – Beeldvorming stadiëring .....	25
Module 3 – Risico-inschatting.....	33
Module 4 – Behandeling.....	36
Module 4.1 – Type chirurgie .....	38
Module 4.2 – (Neo)adjuvante radiotherapie .....	41
Module 4.3 – Volgorde chirurgie en radiotherapie .....	45
Module 4.4 – Eerstelijns-chemotherapie .....	49
Module 5 – Follow-up: frequentie en duur, beeldvorming.....	55
Module 6 – Doorverwijzen specialistisch centrum/MDO .....	61
Module 7 – Subtypen met bijzondere zorgpaden .....	64
Module 8 – Pathologie .....	69
Module 9 – Patiëntenvoorlichting .....	72

## **Samenstelling van de werkgroep**

### **Werkgroep**

Dr. D.J. (Dirk) Grünhagen (voorzitter), oncologisch chirurg, NVvH

Drs. A. (Ana) Navas Cañete, radioloog, NVvR

Drs. E. (Evelyne) Roets, patiëntvertegenwoordiger, Stichting Patiëntenplatform Sarcomen

Dr. F.G.M. (Floortje) Verspoor, oncologisch orthopedisch chirurg, NOV

Prof. dr. J.V.M.G (Judith) Bovee, patholoog, NVVP

Prof. dr. M.A.J. (Michiel) van de Sande, oncologisch (kinder)orthopedisch chirurg, NOV

Dr. R.M.L. (Rick) Haas, radiotherapeut-oncoloog, NVRO

Dr. R.R. (Renate) van den Bos, dermatoloog, NVDV

Dr. W.J. (Winan) van Houdt, chirurg-oncoloog, NVvH

Prof. dr. W.T.A. (Winette) van der Graaf, internist-oncoloog, NIV/NVMO

### Met ondersteuning van

Dr. S.N. (Stefanie) Hofstede, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Dr. L.M.P. (Linda) Wesselman, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Drs. A.E. (Amber) van der Meij, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## Startpagina – Wekedelentumoren

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met wekedelentumoren. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Diagnostiek: beeldvormend onderzoek, pathologie
- Risico-inschatting en prognostificatie
- Behandeling van lokale/locoregionale ziekte: chirurgie, (neo)adjuvante radiotherapie
- Behandeling van gemetastaseerde ziekte: eerstelijns-chemotherapie
- Follow-up
- De organisatie van zorg rondom patiënten met wekedelentumoren: verwijzing naar specialistisch centrum, het multidisciplinair overleg en patiëntvoorlichting

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze multidisciplinaire richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met wekedelentumoren. Gastro-intestinale stromatumoren (GIST) zijn niet meegenomen in deze richtlijn. Verder zijn er aparte richtlijnen voor [bottumoren](#) en zijn wekedelentumoren in het hoofd-halsgebied meegenomen in de [richtlijn hoofd-halstumoren](#).

### Voor patiënten

Wekedelentumoren zijn tumoren in de weke delen. Weke delen zijn weefsels die onder de huid, rondom de organen en botten en in de ruimtes daartussen zitten, bijvoorbeeld spierweefsel, vetweefsel, bindweefsel of zenuwweefsel. Er zijn meer dan 50 soorten wekedelentumoren. In de meeste gevallen zijn wekedelentumoren goedaardig. Kwaadaardige wekedelentumoren zijn zeldzaam.

Er zijn verschillende opties voor de behandeling van een wekedelentumor, waaronder een operatie, bestraling, chemotherapie of een combinatie hiervan. Welke behandeling het meest geschikt is hangt af van verschillende factoren.

Voor meer informatie, zie ook:

- <https://sarcomen.nl>

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de NVvH, NOV, NVDV, NVvR, NVRO, NIV, NVVP en NVMO. Er werd aandacht besteed aan het patiëntperspectief door inbreng van het Patiëntenplatform Sarcomen ten aanzien van communicatie met de patiënt. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd naar de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en de Patiëntenfederatie Nederland.

## Verantwoording

### Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: [volgt]  
Eerstvolgende beoordeling actualiteit [volgt]  
Geautoriseerd door: [volgt]  
Regiehouder: Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

### Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut](http://www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut)) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

### Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2022 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met wekedelentumoren.

### Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Dirk Grünhagen (voorzitter)	Erasmus MC	lid DB DSG	Extern gefinancierd onderzoek: Hanarth fonds (hoofdaanvragen radiologie Erasmus MC)	Geen restricties
Ana Navas Canete	Radioloog LUMC	Geen	Geen	Geen restricties
Evelyne Roets	Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis Functie: Arts-onderzoeker	Vrijwilliger bij patiëntenplatform sarcomen	Geen	Geen restricties

Floortje Verspoor	Oncologisch orthopedisch chirurg, Amsterdam UMC, betaald	Voorzitter Werkgroep Bot Tumoren (WeBoT), Nederlandse Orthopedische Vereniging, onbetaald Reviewen van artikelen voor wetenschappelijke tijdschriften, onbetaald	Geen	Geen restricties
Judith Bovee	hoogleraar pathologie: patholoog en klinisch moleculair bioloog in de pathologie Leids Universitair Medisch Centrum	Geen direct persoonlijke financiële belangen. Wel betaald (aan LUMC) voor recent eenmalige adviseurschappen voor Bayer, Boehringer Ingelheim, InHbrx (betaald aan LUMC) en voor royalties van UptoDate en van boekbijdragen (Sternberg histopathology en de ARP atlas voor bone and soft tissue tumors)	Extern gefinancierd onderzoek: Tracon Pharmaceuticals: exploring the immune microenvironment in soft tissue sarcoma. Rol als projectleider: ja	Geen deelname aan adviesraden gedurende ontwikkeling van de richtlijn. Geen restricties t.a.v. door de industrie gefinancierd onderzoek, middel wordt niet behandeld in de richtlijn.
Michiel van de Sande	Orthopedisch chirurg LUMC	Ja advisory board Synox Tangent trial paid	Extern gefinancierd onderzoek: Ja KWF PI Restricted GRANT PERSARC en PERSARC IMP STS predictie St EVA PI Unrestricted grant EWING onderzoek Fluoricientie geleide chirurgie bij Ewing Carbofix PI Restricted Grant Carbofiximplant registry	Geen restricties t.a.v. door de industrie gefinancierd onderzoek, valt buiten bestek van de richtlijn. Geen financieel voordeel bij gebruik van PERSARC predictiemodel, deze is gratis te gebruiken.

			Implantcast PI Unrestricted grant voor MORE implant registry	
Renate van den Bos	(onco-) dermatoloog Erasmus MC Rotterdam	lid werkgroep Mohs chirurgie NVDV, lid Dutch Rare Cancer Platform (onbetaald)	Geen	Geen restricties
Rick Haas	NKI-AvL	radiotherapeut LUMC	Geen	Geen restricties
Winan van Houdt	Chirurg Oncoloog in Antoni van leeuwenhoek Ziekenhuis	Geen	Extern gefinancierd onderzoek: KWF project translationeel onderzoek sarcomen KWF translationeel onderzoek sarcomen	Geen restricties
Winette van der Graaf	internist oncoloog, NKI-AvL Amsterdam 80%, betaald hoogleraar interne oncologie ErasmusMC Rotterdam 20%, betaald	Voorzitter bestuur AYA 'Jong en Kanker' Zorgnetwerk, onbetaald President European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) onbetaald Voorzitter bestuur Dutch sarcoma Group, onbetaald	Geen patenten Advisory board Agenus vergoeding naar AVL Advisory board SpringworksTx, vergoeding naar AVL Advisory Board PTC Therapeutics, vergoeding naar AVL research project (IIS) vergoeding naar instituut waar ik werkte (Royal Marsden Hospital London sarcoma research group en naar NKI sarcomen research)  Extern gefinancierd onderzoek: Ja, zie onder	Geen deelname aan adviesraden gedurende ontwikkeling van de richtlijn. Geen restricties t.a.v. door de industrie gefinancierd onderzoek, middel wordt niet behandeld in de richtlijn.



			KWF GENAYA, co PI, vergoeding WGS bij AYA kanker ptn Boehringer Ingelheim Deelname aan studie met nieuw geneesmiddel bij liposarcoom AYALA klinische studie bij desmoid EORTC Tolerance studie bij oudere ptn met STS, geen farma betrokkenheid SpringworksTx Deelname klinische studie met nieuw geneesmiddel bij desmoid	
--	--	--	--	--

### Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief via een afgevaardigde patiëntenvereniging (Patiëntenplatform Sarcomen) in de werkgroep en de patiëntenverenigingen zijn gevraagd input te leveren voor de knelpuntenanalyse. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en de Patiëntenfederatie Nederland en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

### Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz

Bij de richtlijnmodule is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijnen-database).

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module Diagnostiek tumor	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module Beeldvorming stadiëring	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Follow-up frequentie, duur en beeldvorming	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Risico-inschatting	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Plaats radiotherapie	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Volgorde radiotherapie en chirurgie	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Type chirurgie	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module eerstelijns-chemotherapie	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Doorverwijzing specialistisch centrum en MDO	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Subtypen met bijzondere zorgpaden	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Pathologie	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

<b>Module</b>	<b>Uitkomst raming</b>	<b>Toelichting</b>
Module Patiëntenvoorlichting	geen financiële gevolgen	<5.000 patiënten

*De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.*

## **Werkwijze**

### AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit

rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

#### Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met wekedelentumoren. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door verschillende partijen via een schriftelijke knelpuntenanalyse. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

#### Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep ten minste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

#### Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

#### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"><li>– er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;</li><li>– het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li></ul>
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"><li>– er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>- er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>- de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li> </ul>

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

#### Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

#### Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en

beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

<b>Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers</b>		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
<b>Voor patiënten</b>	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
<b>Voor behandelaars</b>	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
<b>Voor beleidsmakers</b>	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

#### Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

#### Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

#### **Literatuur**

- Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.

- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.  
[http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html)
- Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).

## Module 1 – Diagnostiek tumor

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostische strategie die gedaan moet worden bij patiënten met verdenking op wekedelentumoren in het algemeen en sarcomen in het bijzonder?

### Inleiding

Richtlijnen en protocollen voor beeldvorming van wekedelentumoren zijn niet gestandaardiseerd en verschillen tussen centra, ook tussen gespecialiseerde oncologische centra. Het ontbreken van een optimale gestandaardiseerde diagnostische strategie kan leiden tot een verkeerde interpretatie en daarmee vertraging van de diagnose en behandeling van maligne wekedelentumoren (Traub, 2018; Umer, 2013). Bij gevolg beïnvloedt dit de gekozen behandelingen en uitkomsten, zoals kwaliteit van leven, functioneren, recidieven en ook de overleving. Optimale richtlijnen en gestandaardiseerde beeldvormingsprotocollen zullen interdisciplinaire trajecten en besluitvorming voor de zorg van patiënten met wekedelensarcomen verbeteren.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuurstudie uitgevoerd naar de diagnostische strategie en waarde van Echografie, MRI en CT-onderzoek bij de karakterisatie van wekedelentumoren in het algemeen en sarcomen in het bijzonder. Er zijn twee systematische reviews gevonden, waarvan één de diagnose van baarmoedersarcomen met MRI onderzocht en één de diagnose van maligne perifere zenuwschedetumoren met MRI en PET-CT onderzocht. De overall bewijskracht is echter van lage kwaliteit, met name vanwege het risico op bias in de studieopzetten en de onzekerheid van de resultaten. Ook zijn de resultaten van bovengenoemde twee studies niet te extrapoleren naar andere soorten wekedelentumoren, gezien dit echt andere entiteiten zijn die zich anders gedragen.

Na de literatuuranalyse kan worden geconcludeerd dat er geen goede bewijsvoering is om de zoekvraag te kunnen beantwoorden. De huidige aanbevelingen zijn dus grotendeels gebaseerd op expert opinies. De beschreven overwegingen en aanbevelingen sluiten volledig aan bij internationale richtlijnen (ESMO: Gronchi, 2021 en ESSR: Noebauer-Huhmann, 2023).

De eerste benadering van een patiënt met een wekedelentumor is klinisch. De medische voorgeschiedenis (VG), de anamnese en het lichamelijk onderzoek (LO) zijn daarvoor zeer belangrijk. Iedere huisarts en specialist, inclusief radiologen, moet een basis kennis hebben van 'alarmsymptomen' passend bij wekedelentumoren. Een groeiende zwelling of een huidverkleuring, zonder voorafgaand trauma en zonder gebruik van bloedverdunners rechtvaardigt laagdrempelig aanvullende diagnostiek, zeker wanneer deze een vaste consistentie heeft en vastzit aan zijn omgeving.

Zo gauw een wekedelenmaligniteit overwogen wordt, dient laagdrempelig met een referentiecentrum overlegd te worden hoe en waar het diagnostisch traject vervolgd moet worden (Abellan, 2009; Goulding, 2022; Lazarides, 2019; Pencavel, 2010). Dit dient te gebeuren o.b.v. de al aanwezige klinische informatie in combinatie met de reeds vervaardigde diagnostiek.

Bij verdenking van AFX/PDS door patholoog is het advies altijd de patholoog met expertise op het gebied van dermale sarcomen in het ziekenhuis te laten mee beoordelen. Indien er geen patholoog met expertise op het gebied van AFX/PDS aanwezig is, dan voor histologie insturen

naar de patholoog in het omliggend referentiecentrum. Circa 10% van de AFX/PDS krijgt een andere diagnose als de patholoog met expertise gaat herbeoordelen.

In het diagnostische proces van een wekedelentumor kunnen de volgende beeldvormende modaliteiten gebruikt worden, waarvan de bevindingen vastgelegd kunnen worden in een gestandaardiseerd verslag (zie bijlage voor een template):

### **Echografie als modaliteit en de rol van echografie in het diagnostisch proces van een wekedelentumor**

Echografie wordt gebruikt als screenend onderzoek bij verdenking op een wekedelentumor, mits de tumor hier goed toegankelijk voor is (Lakkaraju, 2009; Aparisi Gómez, 2020; Hung, 2020). Verricht daarom echografie bij een oppervlakkige of goed voelbare/toegankelijke wekedelentumor.

Daarnaast is echografie zeer nauwkeurig voor een (definitieve) diagnose van meerdere oppervlakkige laesies (oppervlakkig gelegen laesies t.o.v. spierfascie) en bij een aantal diep gelegen laesies, als er “typische” echografische kenmerken zijn (qua aspect en locatie).

Wekedelenlaesies die met echografie kunnen worden gediagnosticeerd zijn onder meer:

- Oppervlakkige typische lipomen (< 10 cm of met gedocumenteerde stabiliteit op echografie, minimaal 6 maanden follow-up).
- Epidermoïde cysten, ganglion cysten, Bakerse cysten, parameniscale cysten, bursae.
- Vreemd lichaam granuloom met een compatibele klinische geschiedenis.
- Hematomen (wanneer de klinische presentatie ook compatibel is). Bij een onduidelijke voorgeschiedenis/klinische presentatie overweeg korte follow-up met echografie (na 2 weken). Als er geen verbetering is/bij toegenomen grootte overweeg aanvullend MRI onderzoek.
- Plantaire (Morbus Ledderhose)/Palmaire fibromatosis.
- Morton neuroom.
- Aneurysmata.
- Pseudolaesies (zoals accessoire spieren en spierhernia's).

Kenmerken die passen bij kwaadaardige wekedelentumoren (Griffith, 2023):

- Klinische progressieve groei van de tumor (vooral als de groei snel is en de patiënt een bekende primaire tumor heeft of had)
- Patiënt van middelbare leeftijd of oudere patiënt
- Middelgrote tot grote tumor (>2-3 cm indien oppervlakkig), (>3 cm indien diep) bij niet-lipomateuze tumor
- Matige tot ernstige tumorhyperemie (indien oppervlakkig)
- Milde tot matige tumorhyperemie (indien diep)
- Meer afgeronde in plaats van langwerpige tumorvorm
- Chaotisch in plaats van georganiseerd tumor vasculair patroon
- Geen gelijkenis met de bekende Amerikaanse verschijningsvormen van bepaalde goedaardige wekedelenmassa's.

De aanbevolen frequentie voor beoordeling van wekedelentumoren met echo apparatuur is minimaal 12 MHz. Lagere frequenties kunnen worden gebruikt voor detectie van diepere laesies. De diagnostische accuratesse van musculoskeletale echografie is sterk afhankelijk van de kennis en ervaring van de operator (radioloog en/of echo laborant).

Voor de meerderheid van de diepgelegen laesies (dieper gelegen laesies t.o.v. spier fascie) kan de grootte en de diepte van een laesie bepaald worden middels echografie, maar de



karakterisatie van de laesie en de uitbreiding (ook bij lipomateuze tumoren en myxoïde tumoren) zou (in de meeste gevallen) gedaan moeten worden met behulp van een MRI-scan of een CT-scan (zie onder in Aanbeveling 3 CT & 4 MRI).

### **Echografie “checklist”**

Wanneer een echografie verricht wordt, moet minimaal het volgende beoordeeld worden:

- **Anatomische locatie van de laesie** (oppervlakkig/diep), exacte anatomische locatie indien mogelijk (intra- of intermusculaire locatie), relatie met/infiltratie van bloedvaten/zenuwen, en, indien mogelijk beoordeling relatie met gewrichten en/of bot en cruciale aangrenzende structuren.
- **Grootte van de laesie** (in drie dimensies) en extensie (indien mogelijk)
- **Morfologie van de laesie:** grenzen/marges en vorm met schatting van groeipatroon (infiltratief of expansief) en (indien mogelijk) aanwezigheid van een capsule/pseudocapsule.
- **Aspect van de laesie:** lipomateuze tumor, cysteus, solide tumor (intralesionale echotextuur en vascularisatie (op basis van kleur-Doppler).

### **CT-scan als modaliteit en rol van CT-scan in het diagnostische proces van een wekedelentumor**

Een CT-scan met i.v. contrast (portaal veneuze fase) is het standaard protocol voor karakterisatie van (enkele) wekedelentumoren (Verga, 2015). Het is het onderzoek van keuze (in plaats van MRI) voor (complexe) intra-thoracale/intra-abdominale/intra-pelvische massa's.

Overweeg een aanvullende CT-scan, blanco, in het geval van onduidelijke röntgenfoto's, bijvoorbeeld bij beginnende myositis ossificans waar het zonale patroon (nog) niet duidelijk is op een conventionele röntgenfoto.

CT-angiografie (CTA) kan worden gebruikt ook voor de evaluatie van vasculaire “encasement” en voor de beoordeling van vermoedelijke tumor trombus van betrokken bloedvaten. In het geval van metalen hardware moeten algoritmen voor reductie van metaalartefacten worden gebruikt.

Daarnaast kan een CT scan (als aanvulling op een MRI scan) verricht worden om intralaesionale mineralisatie en type mineralisatie en/of ossale betrokkenheid van wekedelentumor beter te kunnen beoordelen (indien standaard röntgenfoto onvoldoende informatie geeft).

Een CT-scan kan ook soms uitgevoerd worden in geval van massa's als MRI niet beschikbaar of gecontra-indiceerd is (bijv. bij claustrofobie/pacemaker).

CT-scan zelf is niet afhankelijk van de operator maar de correcte interpretatie van de CT beelden en als gevolg daarvan de goede karakterisatie van de laesie en/of bijdrage van een goede/bepaald differentiaaldiagnose vereist een ervaren radioloog met kennis van wekedelentumoren. Het is wenselijk dat de betreffende radioloog voldoende ervaring heeft in musculoskeletale (MSK) radiologie in de vorm van een fellowship of differentiatie in een referentiecentrum voor wekedelentumoren.

### **CT-scan “checklist”**

Wanneer een CT-scan verricht wordt, moet minimaal het volgende beoordeeld worden:

- **Anatomische locatie van de laesie** (intraperitoneaal/ retroperitoneaal/ intrathoracaal) met exacte anatomische locatie (indien mogelijk) en relatie met onderliggende structuren (darmen/grote vaten/uterus-adnexa).
- **Grootte** van de wekedelentumor (in drie dimensies) en extensie.
- **Morfologie van de laesie:** grenzen/marges en vorm met schatting van groeipatroon: (infiltratief of expansief) en (indien mogelijk) aanwezigheid van een capsule/pseudocapsule
- **Aspect van de laesie:** lipomateuze tumor of tumor componenten, cystisch, solide, gemengd (cysteus/solide), (suggestie van) myxoïde componenten.
- “Check” ook asymmetrie in volume en uitbreiding van retroperitoneaal vet, inclusief in het lies kanaal/scrotum.
- Check” ook de aanwezigheid en aspect van bijkomende **verkalkingen en/of matrix mineralisatie**. Soorten verkalkingen die kunnen worden waargenomen: chondroid (arcs & rings) vs. osteoid/amorfe, verkalkingen met een zonaal patroon (zone phenomenon), punctivorm, ringvormig (zoals bij een doorgemaakte vet necrose).

### **MRI-scan als modaliteit en rol van MRI scan in het diagnostisch proces van een wekedelentumor**

MRI-scan is het onderzoek van keuze voor karakterisatie en beoordeling van lokale stadiëring van wekedelentumoren met “aspecifieke/atypische” echografische kenmerken en bij grote oppervlakkige lipomateuze tumoren (> 10 cm) (Crombé, 2019; Vanhoenacker, 2012).

Een MRI moet primair overwogen worden, in plaats van echografie, als er een klinisch vermoeden bestaat op een maligniteit, als de massa snel groeit, en/of als er sprake is van bot- of gewrichtsbetrokkenheid en voor (bijna) alle (diep gelegen) wekedelentumoren in de extremiteiten/thorax-buikwand.

Daarnaast kan MRI-onderzoek een complementaire rol vervullen in de karakterisatie van enkele type intra-thoracale en intra-abdominale wekedelentumoren.

De MRI-scan dient beoordeeld te worden door een ervaren radioloog met kennis van wekedelentumoren. Het is wenselijk dat de betreffende radioloog voldoende ervaring heeft in musculoskeletale (MSK) radiologie in de vorm van een fellowship of differentiatie in een referentiecentrum voor wekedelentumoren.

### **MRI-scan techniek**

De aanbevolen veldsterkte van de MRI-scan voor wekedelentumoren is (minimaal) 1,5 T. Er moet een huidmarker worden aangebracht ter plaatse van de zwelling. Het gezichtsveld (FOV) moet zo groot zijn als nodig om de gehele laesie in beeld te brengen, inclusief perilesioneel oedeem en een deel van gezond weefsel eromheen.

We stellen een MRI-protocol van (bot- en) wekedelentumoren voor gebaseerd op de ESSR-richtlijn (Noebauer-Huhmann, 2023), zie Tabel 1. In de ESSR-richtlijn staat DWI en DCE als ‘optional’. De werkgroep beveelt sterk aan om DCE en DW/ADC sequenties te gebruiken om de wekedelentumoren nader te karakteriseren. Dit is een uitbreiding ten opzichte van de ESSR-richtlijn maar dient ter voorkoming van diagnostische vertraging of onderzoeksdoublures.

Tabel 1. MRI-protocol voor bot- en wekedelentumoren

Sequence	Plane	Goal	Recommended or optional
T1-weighted	Sagittal OR coronal <sup>2</sup>	Tumor characterization Tumor extension	Recommended
T2-weighted FS/ mDixon <sup>1</sup>	Axial	Tumor characterization Tumor extension	Recommended
T1-weighted <sup>1</sup>	Axial	Tumor extension	Recommended
T1-weighted FS post-Gd <sup>3</sup>	Axial AND Sagittal/coronal <sup>2</sup>	Tumor characterization Tumor extension	Recommended
Diffusion Weighted Imaging (DWI) <sup>4</sup>	Axial	Tumor cellularity Response to therapy	Recommended
Dynamic Contrast Enhanced MRI (DCE)	Axial	Tumor heterogeneity Response to therapy Guiding biopsy	Recommended
<sup>1</sup> mDixon is the best option if available, with in-phase, water, and fat reconstructions. <sup>2</sup> Choose sagittal or coronal plane considering tumor orientation. In some cases, scanning in 3 different planes can be helpful (e.g. pelvic tumors). <sup>3</sup> T1-weighted imaging should be performed in 2 planes, with fat saturation in at least 1 plane recommended. <sup>4</sup> For DWI, optimally use 3 b-values ranging from 50 s/mm <sup>2</sup> to a maximum of 800 or 1000 s/mm <sup>2</sup> (e.g., 50, 400, 800). FS: Fat saturated Gd: Gadolinium based contrast agent			

### **FDG-PET/CT & Whole Body MRI (WB-MRI) en hun rol in het diagnostische proces van een wekedelentumor**

FDG-PET/CT en Whole Body MRI (WB-MRI) worden toegepast als disseminatieonderzoek en spelen geen primaire rol in de karakterisatie en lokale stadiëring van wekedelentumoren. Wel is het van meerwaarde dit disseminatieonderzoek uit te voeren, bij voorkeur, voorafgaand aan een eventuele biopsie, omdat dit de FDG-aviditeit of het MRI-beeld van de laesie kan beïnvloeden.

### **Radiografie en rol van conventionele radiologie in het diagnostische proces van een wekedelentumor**

Conventionele röntgenfoto's hebben een beperkte rol in het diagnostische proces van wekedelentumoren/sarcomen. Radiografie kan echter een complementaire rol spelen voor de identificatie en karakterisatie van (a) intralaesionale mineralisatiepatronen en (b) mogelijke botbetrokkenheid van wekedelentumoren. Overweeg daarom een aanvullende Standaard röntgenfoto (X) om:

- **Flebolieten** aan te tonen bij verdenking op een vasculaire malformatie.
- Een bottumor uit te sluiten (indien vermoed door echografie zoals bij een osteochondroom die zich kan presenteren als een wekedelen massa)
- Botbetrokkenheid te beoordelen en een eventuele (dreigende pathologische) fractuur
- **Geassocieerde calcificaties** uit te sluiten of aan te tonen als dit kan helpen bij een betere radiologische karakterisatie van bepaalde soorten sarcomen (bijvoorbeeld het synoviosarcoom met in 30% gevallen geassocieerde verkalkingen of bij het extraskeletaal osteosarcoom/chondrosarcoom).
- Verkalkingen met een typisch "zonaal patroon" te beoordelen bij verdenking op een myositis ossificans (MO) middels MRI.

Overweeg het herhalen van de röntgenfoto in gevallen van zeer vermoedelijke MO waarbij het zonaal patroon nog niet volledig aanwezig is. De volledige rijping van een MO vindt plaats binnen 6 weken.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste doel voor de patiënt is een correcte en snelle diagnose, waarbij onnodige diagnostiek voorkomen moet worden.

#### **Echografie**

Echografie heeft geen stralingsbelasting of risico op contrastnefropathie en wordt goed verdragen door patiënten.

#### **CT-scan**

CT-scan gaat gepaard met röntgenbelasting (wat bij jonge patiënten van groter belang is dan bij een patiënt op leeftijd). Een CT-scan (met i.v. contrast) heeft een (klein) risico op nierschade en/of allergische reacties.

#### **MRI**

Het vervaardigen van een MRI-scan neemt ca. 3-4 maal meer tijd in beslag t.o.v. het maken van een CT-scan en gaat gepaard met lawaai. Het vrijkomen van gadolinium (contrastmiddel in MRI onderzoeken) bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan resulteren (in zeer weinig gevallen) in nefrogene systemische fibrose (NSF). Er is momenteel een cumulatieve hoeveelheid bewijs in de literatuur dat gadolinium in de hersenen wordt afgezet. De klinische gevolgen op lange termijn van deze gadoliniumretentie zijn momenteel niet bekend.

#### Kosten (middelenbeslag)

Echografie is goedkoper en beter beschikbaar dan CT en MRI. Een CT-scan is goedkoper t.o.v. een MRI-scan.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Echoapparaten, CT-scans en MRI-scans zijn overal in Nederland beschikbaar. Wel kan de kwaliteit van (vooral) MRI-beelden tussen centra wisselen. Dit heeft te maken met niet gestandaardiseerde MRI-protocollen en hardware (o.a. spoelen). Het is daardoor van groot belang een gestandaardiseerd MRI-protocol voor (bot-) en wekedelentumoren te gebruiken (zie boven), ten minste tussen sarcoomreferentiecentra. Dat zou de behoefte om (suboptimale) MRI's te herhalen verminderen. Hierdoor kan een snellere diagnose gesteld worden, levert het minder stress/ongemak voor de patiënt op en worden er niet onnodig extra kosten gemaakt.

Wanneer een MRI logistiek niet mogelijk is, overleg dan met een sarcoomreferentiecentrum (Rowbotham, 2012).

#### **Aanbevelingen**

##### **Beeldvorming en benadering van wekedelentumoren. Hoe, waar en wanneer?**

##### Aanbeveling 1 – Aanvullende diagnostiek

Iedere arts die met een patiënt met een wekedelentumor in aanraking komt, zou 'alarmsymptomen' moeten herkennen. Een groeiende zwelling of een huidverkleuring, zonder voorafgaand trauma en zonder gebruik van bloedverdunders rechtvaardigt laagdrempelig aanvullende diagnostiek, zeker wanneer deze een vaste consistentie heeft en vastzit aan zijn omgeving.

Zo gauw een wekedelenmaligniteit overwogen wordt, dient laagdrempelig met een referentiecentrum overlegd te worden hoe en waar het diagnostisch traject vervolgd moet worden. Dit dient te gebeuren o.b.v. de al aanwezige klinische informatie in combinatie met de reeds vervaardigde diagnostiek.

Herken 'alarmsymptomen' en verricht laagdrempelig aanvullende diagnostiek bij een patiënt met:

- Een groeiende zwelling of een huidverkleuring zonder voorafgaand trauma en zonder gebruik van bloedverdunners.
- Een vaste consistentie zwelling die vastzit aan zijn omgeving.

Verricht laagdrempelig ten minste echografie bij twijfel over de aard van een wekedelen zwelling en zeker bij groei van de zwelling.

Verricht een MRI-scan of CT-scan (afhankelijk van de locatie van de massa) als een maligne laesie niet uitgesloten kan worden na echografie.

Verricht een biopsie of ruime excisiebiopsie (na overleg met oncologisch (orthopedisch) chirurg) bij kleine (<2-3 cm), oppervlakkige, (echografisch) aspecifieke wekedelenmassa's die waarschijnlijk goedaardig zijn, of bij wekedelenmassa's met echografisch geobjectiveerde groei.

#### Aanbeveling 2 - Echografie

Echografie geeft een definitieve diagnose in het geval van meerdere oppervlakkige laesies (oppervlakkig gelegen laesies t.o.v. spierfascie) en bij een aantal diep gelegen laesies, als er "typische" echografische kenmerken zijn (qua aspect en locatie).

Wekedelenlaesies die met echografie kunnen worden gediagnosticeerd zijn onder meer:

- oppervlakkige typische lipomen (<10 cm of met gedocumenteerde stabiliteit op echografie, minimaal 6 maanden follow-up);
- epidermoïde cysten, ganglion cysten, Bakerse cysten, parameniscale cysten, bursae;
- vreemd lichaam granuloom met een compatibele klinische geschiedenis;
- hematomen (wanneer de klinische presentatie ook compatibel is). Bij een onduidelijke voorgeschiedenis/klinische presentatie overweeg korte follow-up met echografie (na 2 weken). Als er geen verbetering is/toegenomen grootte overweeg aanvullend MRI onderzoek;
- plantaire (Morbus Ledderhose)/Palmaire fibromatosis;
- morton neuroom;
- aneurysmata;
- pseudolaesies (zoals accessoire spieren en spierhernia's).

Verricht echografie bij een oppervlakkige of goed voelbare/toegankelijke wekedelentumor als screenend onderzoek.

Verricht een aanvullende MRI of CT onderzoek bij een inconclusieve echografie.

#### Aanbeveling 3 - CT-scan

Een CT-scan is het onderzoek van keuze voor diagnostiek en stadiëring bij enkele van de meest voorkomende intra-abdominale wekedelentumoren, zoals GIST en retroperitoneaal liposarcoom.

Verricht een CT-onderzoek met i.v. contrast (als onderzoek van keuze) voor intra-thoracale/intra-abdominale (intra- en retroperitoneale)/intra-pelvische massa's.

Verricht een CT-scan als aanvulling op een MRI-scan om intra-laesionale mineralisatie en type mineralisatie en/of ossale betrokkenheid van wekedelentumor beter te kunnen beoordelen (indien standaard röntgenfoto (X) onvoldoende informatie heeft).

#### Aanbeveling 4 - MRI

Bij atypische (niet zeker goedaardig) oppervlakkige wekedelentumoren (met echografie), bij lipomateuze tumoren (>10 cm subcutaan of bij alle diepgelegen lipomateuze tumoren) en bij de overige (niet lipomateuze) diep gelegen wekedelentumoren in extremiteiten en/of in de thorax/buikwand dient een MRI-onderzoek verricht te worden volgens een geschikt MRI-tumorprotocol (zie tabel 1).

Verricht een MRI-onderzoek (volgens een MRI bot- en wekedelentumorprotocol (tabel 1) bij:

- een inconclusief echografisch onderzoek (gebrek aan adequate karakterisatie van de wekedelentumor: geen typische echografische aspect of lokalisatie) of;
- bij een diep gelegen wekedelentumor (wanneer deze zich in een extremiteit of in de thorax/buikwand bevindt).

Overleg direct met een sarcoomreferentiecentrum wanneer een MRI logistiek niet mogelijk is.

#### Aanbeveling 5 – Standaard röntgenfoto (X)

Overweeg een aanvullende Standaard röntgenfoto (X) om:

- Flebolieten aan te tonen bij verdenking op een vasculaire malformatie
- Een bottumor uit te sluiten (indien vermoed door echografie zoals bij een osteochondroom die zich kan presenteren als een wekedelen massa)
- Botbetrokkenheid te beoordelen en een eventuele (dreigende pathologische) fractuur
- Geassocieerde calcificaties uit te sluiten of aan te tonen als dit kan helpen bij een betere radiologische karakterisatie van bepaalde soorten sarcomen (bijvoorbeeld het synoviosarcoom met in 30% gevallen geassocieerde verkalkingen of bij het extraskeletaal osteosarcoom/chondrosarcoom)
- Verkalkingen met een typisch “zonaal patroon” te beoordelen bij verdenking op een myositis ossificans (MO) middels MRI.

#### **Literatuur**

Abellan JF, Lamo de Espinosa JM, Duart J, Patiño-García A, Martín-Algarra S, Martínez-Monge R, San-Julian M. Nonreferral of possible soft tissue sarcomas in adults: a dangerous omission in policy. *Sarcoma*. 2009;2009:827912. doi: 10.1155/2009/827912. Epub 2009 Dec 31. PMID: 20066170; PMCID: PMC2804052.

Aparisi Gómez MP, Errani C, Lalam R, Vasilevska Nikodinovska V, Fanti S, Tagliafico AS, Sconfienza LM, Bazzocchi A. The Role of Ultrasound in the Diagnosis of Soft Tissue

- Tumors. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2020 Apr;24(2):135-155. doi: 10.1055/s-0039-3402060. Epub 2020 May 21. PMID: 32438440.
- Crombé A, Marcellin PJ, Buy X, Stoeckle E, Brouste V, Italiano A, Le Loarer F, Kind M. Soft-Tissue Sarcomas: Assessment of MRI Features Correlating with Histologic Grade and Patient Outcome. *Radiology.* 2019 Jun;291(3):710-721. doi: 10.1148/radiol.2019181659. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30964422.
- Dubreuil J, Tordo J, Rubello D, Giammarile F, Skanjeti A. Diffusion-weighted MRI and 18F-FDG-PET/CT imaging: competition or synergy as diagnostic methods to manage sarcoma of the uterus? A systematic review of the literature. *Nucl Med Commun.* 2017 Jan;38(1):84-90. doi: 10.1097/MNM.0000000000000612. PMID: 27898647.
- Goulding KA, Wilke BK, Kiernan HC, Houdek MT, Sherman CE. Skeletal Sarcomas: Diagnosis, Treatment, and Follow-up from the Orthopedic Oncologist Perspective. *Radiol Clin North Am.* 2022 Mar;60(2):193-203. doi: 10.1016/j.rcl.2021.11.001. PMID: 35236588.
- Griffith JF. Practical approach to ultrasound of soft tissue tumors and the added value of MRI: how I do it. *J Ultrason.* 2023 Nov 23;23(95):e299-e312. doi: 10.15557/jou.2023.0036. PMID: 38020510; PMCID: PMC10668928.
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol.* 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
- Hung EHY, Griffith JF, Yip SWY, Ivory M, Lee JCH, Ng AWH, Tong CSL. Accuracy of ultrasound in the characterization of superficial soft tissue tumors: a prospective study. *Skeletal Radiol.* 2020 Jun;49(6):883-892. doi: 10.1007/s00256-019-03365-z. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31900511.
- Lakkaraju A, Sinha R, Garikipati R, Edward S, Robinson P. Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol.* 2009 Jun;64(6):615-21. doi: 10.1016/j.crad.2009.01.012. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19414084.
- Lazarides AL, Kerr DL, Nussbaum DP, Kreulen RT, Somarelli JA, Blazer DG 3rd, Brigman BE, Eward WC. Soft Tissue Sarcoma of the Extremities: What Is the Value of Treating at High-volume Centers? *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Apr;477(4):718-727. doi: 10.1097/01.blo.0000533623.60399.1b. PMID: 30485258; PMCID: PMC6437385.
- Martin E, Geitenbeek RTJ, Coert JH, Hanff DF, Graven LH, Grünhagen DJ, Verhoef C, Taal W. A Bayesian approach for diagnostic accuracy of malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2021 Apr 12;23(4):557-571. doi: 10.1093/neuonc/noaa280. PMID: 33326583; PMCID: PMC8041346.
- Noebauer-Huhmann IM, Vanhoenacker FM, Vilanova JC, Tagliafico AS, Weber MA, Lalam RK, Grieser T, Nikodinovska VV, de Rooy JWJ, Papakonstantinou O, Mccarthy C, Sconfienza LM, Verstraete K, Martel-Villagrán J, Szomolanyi P, Lecouvet FE, Afonso D, Albtoush OM, Aringhieri G, Arkun R, Aström G, Bazzocchi A, Botchu R, Breitenseher M,

- Chaudhary S, Dalili D, Davies M, de Jonge MC, Mete BD, Fritz J, Gielen JLMA, Hide G, Isaac A, Ivanoski S, Mansour RM, Muntaner-Gimbernat L, Navas A, O'Donnell P, Örgüç Ş, Rennie W, Resano S, Robinson P, Sanal HT, Ter Horst SAJ, van Langevelde K, Wörtler K, Koelz M, Panotopoulos J, Windhager R, Bloem JL. Soft tissue tumor imaging in adults: European Society of Musculoskeletal Radiology-Guidelines 2023-overview, and primary local imaging: how and where? *Eur Radiol.* 2023 Dec 7. doi: 10.1007/s00330-023-10425-5. Epub ahead of print. PMID: 38062268.
- Pencavel TD, Strauss DC, Thomas GP, Thomas JM, Hayes AJ. Does the two-week rule pathway improve the diagnosis of soft tissue sarcoma? A retrospective review of referral patterns and outcomes over five years in a regional sarcoma centre. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010 Jul;92(5):417-21. doi: 10.1308/003588410X12664192075972. Epub 2010 May 19. PMID: 20487596; PMCID: PMC3180317.
- Rowbotham E, Bhuvu S, Gupta H, Robinson P. Assessment of referrals into the soft tissue sarcoma service: evaluation of imaging early in the pathway process. *Sarcoma.* 2012;2012:781723. doi: 10.1155/2012/781723. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22792037; PMCID: PMC3390136.
- Traub F, Griffin AM, Wunder JS, Ferguson PC. Influence of unplanned excisions on the outcomes of patients with stage III extremity soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2018 Oct 1;124(19):3868-3875. doi: 10.1002/cncr.31648. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30321451.
- Umer HM, Umer M, Qadir I, Abbasi N, Masood N. Impact of unplanned excision on prognosis of patients with extremity soft tissue sarcoma. *Sarcoma.* 2013;2013:498604. doi: 10.1155/2013/498604. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23737702; PMCID: PMC3659434.
- Vanhoenacker FM, Van Looveren K, Trap K, Desimpelaere J, Wouters K, Van Dyck P, Parizel PM, De Schepper AM. Grading and characterization of soft tissue tumors on magnetic resonance imaging: the value of an expert second opinion report. *Insights Imaging.* 2012 Apr;3(2):131-8. doi: 10.1007/s13244-012-0151-6. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22696039; PMCID: PMC3314736.
- Verga L, Brach Del Prever EM, Linari A, Robiati S, De Marchi A, Martorano D, Boffano M, Piana R, Faletti C. Accuracy and role of contrast-enhanced CT in diagnosis and surgical planning in 88 soft tissue tumours of extremities. *Eur Radiol.* 2016 Jul;26(7):2400-8. doi: 10.1007/s00330-015-4047-y. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26449561.



## Module 2 – Beeldvorming stadiëring

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostische strategie die gedaan moet worden bij de stadiëring bij patiënten met wekedelentumoren (sarcomen)?

### Inleiding

Wekedelentumoren, waarvan sarcomen de maligne variant (WDS) zijn, vormen een heterogene groep zeldzame tumoren die dezelfde mesenchymale cel-oorsprong delen. Vanwege hun zeldzaamheid en gelijkenis in klinische presentatie zijn ze gegroepeerd, maar vertegenwoordigen ze een uiterst heterogene groep tumoren die de ontwikkeling van geïndividualiseerde lokale analyse- en stadiëringstrategieën vereist, afhankelijk van hun histologie en graad.

Een gestandaardiseerd stadiëringssysteem gebaseerd op een op maat gemaakte selectie van diagnostische beeldvormingsonderzoeken per tumortype en gradatie zou radiologen helpen bij het nemen van beslissingen en de discussie tussen artsen ondersteunen, resulterend in een betere behandeling van deze tumoren. Richtlijnen en protocollen voor follow-up beeldvorming en termijn van deze follow-up van wekedelensarcomen zijn niet gestandaardiseerd en verschillen tussen gespecialiseerde oncologische centra. Optimale richtlijnen en beeldvormingsprotocollen voor follow-up zullen interdisciplinaire trajecten en besluitvorming voor de zorg van patiënten met wekedelensarcomen verbeteren.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuuronderzoek verricht naar het optimale beeldvormingsprotocol voor de stadiëring van wekedelensarcomen. Er is geen literatuur gevonden die de waarde van een CT thorax met een CT thorax/abdomen/pelvis in de stadiëring van wekedelentumoren heeft vergeleken. Er zijn wel twee studies gevonden in de literatuur die de waarde van een CT-thorax met een X-thorax in de stadiëring van wekedelensarcomen heeft vergeleken. Specifieker, beide studies hebben de waarde van CT thorax en X-thorax in het diagnosticeren van longmetastases onderzocht. Eén studie deed dit bij patiënten van alle leeftijden met een nieuwe diagnose van verschillende typen wekedelentumoren en de andere studie bij jonge patiënten (<22 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd synoviosaroom.

Zowel de CT-thorax als de X-thorax lijken van waarde te zijn voor de stadiëring van WDS, specifiek voor de diagnostisering van longmetastases. Het bewijs voor de accuratesse, sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van CT-thorax versus X-thorax voor het detecteren van longmetastases is echter van lage tot zeer lage kwaliteit, met name vanwege de beperkingen in de studieopzet en de toepasbaarheid.

Op basis van de literatuuranalyse kan dus worden geconcludeerd dat er geen goede bewijsvoering is om de specifieke zoekvraag te kunnen beantwoorden. De beschreven overwegingen en aanbevelingen sluiten daarom aan bij de internationale ESMO-richtlijn (Gronchi, 2021).

### Stadiëring van wekedelentumoren

Het is noodzakelijk om stadiëring van een wekedelentumor uit te voeren op het moment dat er een klinisch/radiologisch vermoeden bestaat van een sarcoom na de histopathologische bevestiging hiervan.

Beschikbare stadiëringsclassificaties voor wekedelensarcomen hebben een beperkte relevantie en moet worden verbeterd. Het stadiëringssysteem dat het meest wordt gebruikt voor wekedelensarcomen is het TNM-systeem van de **American Joint Committee on Cancer (AJCC)**, dat is gebaseerd op 4 belangrijke punten:

1. De omvang van de tumor (**T**): Hoe groot is het sarcoom?
2. De verspreiding naar nabijgelegen lymfeklieren (**N**): Heeft het sarcoom zich verspreid naar nabijgelegen lymfeklieren? (veel minder vaak voorkomend dan bij carcinomen, maar voorkomend bij sommige sarcoom subtypes, zie onder).
3. De verspreiding (metastasen) op afstand (**M**): Verspreidt het sarcoom naar verre organen zoals de longen?
4. De graad (**G**) van het sarcoom: in hoeverre lijken de sarcoomcellen op normale cellen?

Hoewel er verschillen zitten tussen de verschillende classificaties, benadrukken alle beschikbare stadiëringsclassificaties het belang van de maligniteitsgraad bij de stadiëring van het sarcoom.

### **TNM-classificatie**

Er zijn verschillende TNM stadiëringssystemen definities voor wekedelensarcomen, afhankelijk van waar het sarcoom zich in het lichaam bevindt.

1. Hoofd en nek
2. Romp en ledematen (armen en benen)
3. Buik- en thoracale (borst) viscerale organen
4. Retroperitoneum.

Cijfers of letters na T, N en M geven meer details over elk van deze factoren. Hogere cijfers betekenen dat het sarcoom geavanceerder is. Zodra de T-, N- en M-categorieën van een persoon zijn bepaald, wordt deze informatie gecombineerd in een proces dat fasegroepering wordt genoemd om een algemeen stadium toe te wijzen. Deze details zijn belangrijk om te weten en zijn belangrijk bij het groeperen van sarcomen voor administratieve en onderzoeksdoeleinden, maar in de klinische praktijk wordt dit niet systematisch gedaan en het is niet het doel van deze module om daar in detail op in te gaan.

Meestal wordt de stadiëring van een sarcoom gedaan wanneer deze voor het eerst wordt gediagnosticeerd, voordat er enige behandeling wordt gegeven. In sommige gevallen wordt het opnieuw opgevoerd nadat de behandeling is gestart (re-stadiëring).

### **Graad**

De (histopathologische) graad van een sarcoom wordt mede gebruikt om het stadium van een sarcoom te bepalen. Het stadiëringssysteem verdeelt sarcomen in 3 graden (1 tot 3). De graad van een sarcoom helpt voorspellen hoe snel het zal groeien en zich verspreiden. Het is nuttig bij het voorspellen van de vooruitzichten van een patiënt en helpt bij het bepalen van verdere (radiologische) stadering en behandelingsopties.

De graad van een sarcoom wordt bepaald met behulp van een systeem dat bekend staat als het Franse of FNCLCC-systeem, en is gebaseerd op 3 factoren:

1. **Differentiatie:** Kankercellen krijgen een score van 1 tot 3, waarbij 1 wordt toegekend als ze veel op normale cellen lijken en 3 wordt gebruikt als de kankercellen er heel abnormaal uitzien. Bepaalde typen sarcomen krijgen automatisch een hogere score.
2. **Mitotische telling:** hoeveel kankercellen er onder de microscoop delen; een score gegeven van 1 tot 3 (een lagere score betekent dat er minder cellen werden gedeeld)

3. **Tumornecrose:** Hoeveel van de tumor bestaat uit stervend weefsel; een score van 0 tot 2 gegeven (een lagere score betekent dat er minder stervend weefsel aanwezig was).

Elke factor krijgt een score en de scores worden opgeteld om de graad van de tumor te bepalen. Sarcomen met cellen die er normaler uitzien en minder delende cellen hebben, worden over het algemeen in een laagwaardige categorie geplaatst. Laaggradige sarcomen hebben de neiging langzaam te groeien, zich langzamer te verspreiden en hebben vaak een beter vooruitzicht (prognose) dan tumoren van hogere maligniteit. Bepaalde typen sarcoom krijgen automatisch hogere differentiatiescores. Dit heeft zoveel invloed op de totaalscore dat ze nooit als laag cijfer worden beschouwd. Voorbeelden hiervan zijn synoviale sarcomen en embryonale sarcomen. Dit is wat de cijfernummers betekenen:

- GX: Het cijfer kan niet worden beoordeeld (vanwege onvolledige informatie)
- Graad 1 (G1): Totale score van 2 of 3 (laaggradig sarcoom)
- Graad 2 (G2): Totale score 4 of 5 (intermediair-gradig sarcoom)
- Graad 3 (G3): Totaalscore van 6, 7 of 8 (hooggradig sarcoom).

### **Klinische stadiëring**

Het klinische stadium is wat normaal gesproken in de klinische praktijk wordt gebruikt en het is een schatting van het sarcoom op basis van de resultaten van lichamelijk onderzoeken (LO) en vooral van beeldvormende onderzoeken. Voor sommige vormen van sarcomen worden de resultaten van andere tests, zoals bloedonderzoek, ook gebruikt bij de klinische stadiëring (zoals bij Ewing sarcomen, ook van de wekedelen).

De klinische stadiëring is daardoor het belangrijkste onderdeel ook bij het bepalen van de beste behandelingsopties. Het kan ook worden gebruikt om een idee te krijgen van de prognose van de tumor. De overlevingskansen voor de meeste soorten sarcomen zijn bijvoorbeeld voornamelijk gebaseerd op het stadium op het moment van de diagnose.

Als er uitzaaiingen bij wekedelensarcomen voorkomen, worden die meestal gevonden in de longen. Uitzaaiingen kunnen ook voorkomen in het skelet en wekedelen, de buik, de lever, hersenen of de lymfeklieren, maar dit komt minder vaak voor.

### **LONGMETASTASEN**

Longmetastasen zijn het meest frequent waargenomen type metastasen in wekedelensarcomen. De diagnose van longmetastasen kan worden gesteld door een röntgenfoto (X-thorax) of een CT-thorax (zonder intraveneus contrast (gadolinium) (ook CT blanco genoemd) uit te voeren. Maar wat is het beste onderzoek (X-thorax of CT-thorax) om (en in deze klinische context) longmetastasen te detecteren?

In de twee studies die zijn opgenomen in de literatuursamenvatting werd de waarde van een CT-thorax vergeleken met een X-thorax in de stadiëring van wekedelensarcomen (Christie-Large, 2008; Ferrari, 2012). Specifieker, beide studies hebben de waarde van CT-thorax en X-thorax in het diagnosticeren van longmetastases onderzocht. Eén studie deed dit bij patiënten van alle leeftijden met een nieuwe diagnose van verschillende typen wekedelentumoren (Christie-Large, 2008) en de andere studie bij jonge patiënten (<22 jaar) met een nieuw gediagnosticeerd synoviosarcoom (Ferrari, 2012).

Beide studies suggereren dat een X-thorax volstaat bij de meeste patiënten en dat een CT-thorax enkel zou moeten worden uitgevoerd bij patiënten met een tumor van >5 cm en bij patiënten met een afwijking op de X-thorax. Echter rapporteren beide studies geen data over

de keuze van behandeling en slechts zeer beperkte data over overleving om deze conclusies te onderbouwen. Er is daarom gekozen om aan te sluiten bij de aanbevelingen uit de ESMO-richtlijn (Gronchi, 2021). Volgens de ESMO-richtlijn voor wekedelensarcomen wordt een CT-scan van de thorax aanbevolen voor stadiëring (en in het follow-up traject) van wekedelensarcomen.

### **LYMPHOGENE (LN) METASTASEN**

Locoregionale en/of lymfekliermetastasen (LN) op afstand zijn meestal zeldzaam (d.w.z. <1%) bij wekedelensarcomen. Echter, er zijn uitzonderingen zoals bij **epitheloid sarcoom, clear-cell sarcoom (CCS), synoviaal sarcoom, rhabdomyosarcoom, en angiosarcoom**, waarbij LN metastasen vaker voorkomen en de beoordeling van lymphogene metastasen noodzakelijk is en wordt altijd toegevoegd aan de “standaard” beoordeling van longmetastasen middels CT-thorax. In dit specifieke type tumoren wordt aanbevolen (Gronchi, 2021) om een **18F-FDG PET-CT** uit te voeren voor stadiëring. In het specifieke geval van angiosarcoom presenteert deze tumor zich ook vaak multifocaal en daarom speelt een 18F-FDG PET-CT een fundamentele rol bij angiosarcomen (detectie van multifocaliteit van de tumor naast detectie van LN en pulmonale metastasen).

### **“SPECIAL CASES”**

Enkele wekedelensarcomen hebben de neiging om ook buiten de longen/LN uit te zaaien naar andere organen (skelet, overige wekedelen en hersenen).

1. Myxoid liposarcoom (MLS) (ongeacht lokalisatie bij presentatie) metastaseert vaak naar extrapulmonaal (intra-abdominaal, bot en overige wekedelen).

Gerapporteerde plaatsen van metastasen zijn onder meer het retroperitoneum, intraperitoneale extrahepatische locaties, borst- en buikwand, subcutis, spieren van extremiteiten, oksel, nek, hart, epidurale ruimte, paraspinale wekedelen, wervelkolom, andere botten, lever, mamma, thymus, oogkas en lymfeklieren (Sheah, 2008; Estourgie, 2002; Schwab, 2007; Fiore, 2007; Pearlstone, 1999; Haniball, 2011; Guadagnolo, 2008; Ten Heuvel, 2007; Hoffman, 2013; Antonescu, 2001; Stevenson, 2016).

Hoewel 18F-FDG PET-CT vaak wordt gebruikt voor screening van metastasen over het hele lichaam van enkele typen wekedelensarcomen (zie boven), is deze modaliteit niet gevoelig voor MLS (Ishii, 2003; Noble, 2010; Conill, 2008). Derhalve is aanvullende beeldvorming van de buik, de ossale structuren en de overige weke delen (naast van de thorax) nodig voor een nauwkeurige stadiëring van patiënten met een MLS.

Daarom wordt, in geval met MLS, een CT-thorax/abdomen/pelvis aanbevolen (i.p.v. alleen een CT-thorax) voor detectie van intra-abdominale metastasen naast longmetastasen.

Daarnaast, en in tegenstelling tot andere (lipo)sarcomen, vertoont het MLS een ongebruikelijke neiging om te metastaseren naar bot (de ossale metastasen van MLS zijn ook niet goed detecteerbaar middels CT-scan) en naar de (overige) wekedelen, zelfs vaak vóór het begin van longmetastasen. In het licht van het opvallende overwicht van extrapulmonale metastasen bij MLS kan het beperken van metastatische screening tot klinische follow-up en beeldvorming van de thorax-abdomen-pelvis middels CT een aanzienlijk aantal metastasen missen, vooral vroeg in het ziekteverloop (Schwab, 2007). Omdat MLS een grotere chemo- en radiogevoeligheid heeft dan andere sarcomen (Spillane, 1999; Chung, 2009) en omdat geïsoleerde metastasen operatief kunnen worden behandeld (Kato, 2010), zou een snelle

diagnose mogelijk de overleving, het functioneren en de kwaliteit van leven kunnen verbeteren.

MRI-scan is het onderzoek van keuze om vroege beenmerginfiltratie/ossale metastasen te identificeren (Sheah, 2008; Ishii, 2003; Lin, 2015; Conill, 2008) en er is gerapporteerd dat MRI-scan, MLS-metastasen kan identificeren die occult zijn bij andere beeldvormingsmodaliteiten (Ishii, 2003; Noble, 2010). Er werd een sensitiviteit van 80-84.6% en specificiteit van 97-98.9% gerapporteerd voor de detectie van MLS-metastasen in wekedelen en bot door Whole Body MRI (WB-MRI) (Stevenson, 2016). Volgens de ESSR-richtlijn voor wekedelensarcomen wordt een WB-MRI aanbevolen voor stadiëring (en in het follow-up traject) van MLS (Noebauer-Huhmann, 2023).

2. Alveolar soft-part sarcoma (ASPS) metastaseert meestal naar de longen, hersenen en botten. Daarom wordt in de ESMO- en ESSR-richtlijn aanbevolen om naast 18F-FDG PET-CT ook routinematige intracraniale beeldvorming (MRI voorkeur boven CT-scan met i.v. contrast van de hersenen) als onderdeel van de stadiëringsevaluatie bij alle patiënten die zich presenteren met ASPS en kan ook worden overwogen bij CCS en angiosaroom, (Gronchi, 2021; Noebauer-Huhmann, 2023).

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste doel voor de patiënt is een correcte en snelle stadiëring, waarbij onnodige diagnostiek voorkomen moet worden.

#### **CT-scan**

CT-scan gaat gepaard met röntgenbelasting (wat bij jonge patiënten van groter belang is dan bij een patiënt op leeftijd). Een CT-scan (met i.v. contrast) heeft een (klein) risico op nierschade en/of allergische reacties.

#### **MRI-scan**

Het vervaardigen van een MRI-scan neemt ca. 3-4 maal meer tijd in beslag t.o.v. het maken van een CT-scan en gaat gepaard met lawaai. Het vrijkomen van gadolinium (contrastmiddel in MRI-onderzoeken) bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan resulteren (in zeer weinig gevallen) in nefrogene systemische fibrose (NSF). Er is momenteel een cumulatieve hoeveelheid bewijs in de literatuur dat gadolinium in de hersenen wordt afgezet. De klinische gevolgen op lange termijn van deze gadoliniumretentie zijn momenteel niet bekend.

#### **Whole Body MRI (WB-MRI)**

MRI van het hele lichaam (WB-MRI) is een beeldvormingsmethode zonder ioniserende straling die in minder dan 40 minuten WB-dekking kan bieden met een kernprotocol van essentiële beeldcontrasten, en kan worden aangevuld met sequenties om specifieke lichaamsgebieden te evalueren. In enkele gevallen (myxoid liposaroom) overtreft WB-MRI computertomografie bij het detecteren en karakteriseren van laesies (in het bot en in de wekedelen) en het evalueren van hun respons op therapie.

#### **18F-FDG PET-CT**

Een 18F-FDG PET-CT is een gecombineerd onderzoek. PET staat voor Positron Emissie Tomografie. Voor de PET-scan wordt een radioactieve stof *Fluor-18 (F18)* gebruikt, welke intraveneus wordt toegediend. CT staat voor Computer Tomografie. De CT-scan kan gedetailleerd de vorm van organen, weefsels en structuren in beeld brengen. Voor de CT-scan wordt röntgenstraling gebruikt.

### Kosten (middelenbeslag)

CT-scan is goedkoper en beter beschikbaar t.o.v. een MRI-scan, WB-MRI en 18F-FDG PET-CT.

### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

CT-scans, MRI-scans en 18F-FDG PET-CT zijn (bijna) overal in Nederland beschikbaar. Wel kan de kwaliteit en beschikbaarheid van (vooral) WB-MRI beelden tussen centra wisselen.

WB-MRI-protocollen maken gebruik van combinaties van T1W, Short-Tau Inversion Recovery (STIR) T2W en diffusiegewogen (DW) sequenties. De variabiliteit in de WB-MRI protocollen weerspiegelt verschillende klinische indicaties, evenals de uitdagingen van het implementeren van WB-MRI op verschillende MRI-systemen, die een grotere uitdaging vormen op oudere MRI-systemen en bij 3T MRI.

WB-MRI kan worden uitgevoerd op zowel 1,5 T- als 3 T-scanners, maar 1,5 T kan de voorkeur hebben als patiënten niet-verwijderbare metalen prothesen hebben.

### **Aanbevelingen**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De aanbevelingen sluiten aan bij de aanbevelingen die in de ESMO-richtlijn uit 2021 staan. Er is door de werkgroep besloten geen aanbevelingen te doen voor het inzetten van WB-MRI of een MRI-scan van de hersenen, omdat dit alleen in zeer uitzonderlijke situaties aan de orde is. Daarom is ervoor gekozen om in dergelijke specifieke gevallen te verwijzen naar een referentiecentrum.

Verricht een CT-thorax (zonder i.v. contrast) voor de detectie van longmetastasen bij alle typen wekedelensarcomen.

Verricht een CT-thorax/abdomen/pelvis bij een myxoïd liposaroom (MLS) voor de detectie van longmetastasen en intra-abdominale metastasen.

Overweeg een 18F-FDG PET-CT te verrichten bij sarcoomtypen met een verhoogde kans op lymfekliermetastasen, een ander afwijkend metastaseringspatroon of bij tumoren die zich multifocaal kunnen presenteren: epitheloid sarcoom, clear-cell sarcoom (CCS), synoviosarcoom, angiosarcoom, rhabdommysarcoom en alveolair soft part sarcoom (ASPS).

Specifieke diagnostische modaliteiten, zoals WB-MRI (voor myxoid liposaroom) en een MRI van de hersenen (voor ASPS), kunnen worden ingezet in specifieke situaties, na een multidisciplinaire bespreking in een referentiecentrum.

### **Literatuur**

- Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res.* 2001;7(12):3977–87.
- Christie-Large M, James SLJ, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer.* 2008 Sep;44(13):1841-5. doi: 10.1016/j.ejca.2008.06.004. Epub 2008 Jul 18. PMID: 18640829.

- Chung PW, Dehesi BM, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Catton CN, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2009;115(14):3254–61.
- Conill C, Setoain X, Colomo L, Palacín A, Combalia-Aleu A, Pomés J, et al. Diagnostic efficacy of bone scintigraphy, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography in bone metastases of myxoid liposarcoma. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(3):625–8.
- Estourgie SH, Nielsen GP, Ott MJ. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. *J Surg Oncol*. 2002;80(2):89–93.
- Ferrari A, De Salvo GL, Oberlin O, Casanova M, De Paoli A, Rey A, Minard V, Orbach D, Carli M, Brennan B, Vannoessel MM, Morosi C, Stevens MC, Bisogno G. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1370-5. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.013. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22322070.
- Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S, Pennacchioli E, Stacchiotti S, Ferrari A, et al. Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2007;109(12):2522–31.
- Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Patel SR, Lewis VO, Benjamin RS, et al. Excellent local control rates and distinctive patterns of failure in myxoid liposarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):760–5.
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
- Haniball J, Sumathi VP, Kindblom LG, Abudu A, Carter SR, Tillman RM, et al. Prognostic factors and metastatic patterns in primary myxoid/round-cell liposarcoma. *Sarcoma*. 2011;2011:538085.
- Hoffman A, Ghadimi MP, Demicco EG, Creighton CJ, Torres K, Colombo C, et al. Localized and metastatic myxoid/round cell liposarcoma: clinical and molecular observations. *Cancer*. 2013;119(10):1868–77.
- Ishii T, Ueda T, Myoui A, Tamai N, Hosono N, Yoshikawa H. Unusual skeletal metastases from myxoid liposarcoma only detectable by MR imaging. *Eur Radiol*. 2003;13(Suppl 4):L185–91.
- Kato S, Kawahara N, Murakami H, Demura S, Shirai T, Tsuchiya H, et al. Multi-level total en bloc spondylectomy for solitary lumbar metastasis of myxoid liposarcoma. *Orthopedics*. 2010;33(6):446.
- Lin S, Gan Z, Han K, Yao Y, Min D. Metastasis of myxoid liposarcoma to fat-bearing areas: a case report of unusual metastatic sites and a hypothesis. *Oncol Lett*. 2015:2543–6.
- Noble JL, Moskovic E, Fisher C, Judson I. Imaging of skeletal metastases in myxoid liposarcoma. *Sarcoma*. 2010;2010:262361.

- Noebauer-Huhmann IM, Vanhoenacker FM, Vilanova JC, Tagliafico AS, Weber MA, Lalam RK, Grieser T, Nikodinovska VV, de Rooy JWW, Papakonstantinou O, McCarthy C, Sconfienza LM, Verstraete K, Martel-Villagrán J, Szomolanyi P, Lecouvet FE, Afonso D, Albtoush OM, Aringhieri G, Arkun R, Aström G, Bazzocchi A, Botchu R, Breitenseher M, Chaudhary S, Dalili D, Davies M, de Jonge MC, Mete BD, Fritz J, Gielen JLMA, Hide G, Isaac A, Ivanoski S, Mansour RM, Muntaner-Gimbernat L, Navas A, O'Donnell P, Örgüç Ş, Rennie W, Resano S, Robinson P, Sanal HT, Ter Horst SAJ, van Langevelde K, Wörtler K, Koelz M, Panotopoulos J, Windhager R, Bloem JL. Soft tissue tumor imaging in adults: European Society of Musculoskeletal Radiology-Guidelines 2023-overview, and primary local imaging: how and where? *Eur Radiol*. 2023 Dec 7. doi: 10.1007/s00330-023-10425-5. Epub ahead of print. PMID: 38062268.
- Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, Feig BW, Hunt KK, Yasko AW, et al. Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up. *Cancer*. 1999;85(1):85–92.
- Schwab JH, Boland PJ, Antonescu C, Bilsky MH, Healey JH. Spinal metastases from myxoid liposarcoma warrant screening with magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2007;110(8):1815–22.
- Schwab JH, Boland P, Guo T, Brennan MF, Singer S, Healey JH, et al. Skeletal metastases in myxoid liposarcoma: an unusual pattern of distant spread. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1507–14.
- Sheah K, Ouellette HA, Torriani M, Nielsen GP, Kattapuram S, Bredella MA. Metastatic myxoid liposarcomas: imaging and histopathologic findings. *Skelet Radiol*. 2008;37(3):251–8.
- Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Myxoid liposarcoma—the frequency and the natural history of nonpulmonary soft tissue metastases. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(4):389–94.
- Stevenson JD, Watson JJ, Cool P, Cribb GL, Jenkins JP, Leahy M, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in myxoid liposarcoma: a useful adjunct for the detection of extra-pulmonary metastatic disease. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):574–80.
- Ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, van Ginkel RJ, Bastiaannet E, Suurmeijer AJ. Clinicopathologic prognostic factors in myxoid liposarcoma: a retrospective study of 49 patients with long-term follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):222–9.



## Module 3 – Risico-inschatting

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van predictiemodellen voor de risico-inschatting en prognostificatie van patiënten met wekedelentumoren?

### Inleiding

Prognostificatie met behulp van risico predictiemodellen wordt steeds vaker gebruikt om de prognose in de oncologie te schatten en klinische besluitvorming op een meer gepersonaliseerde manier te vergemakkelijken. Welke van deze instrumenten nuttig zijn voor patiënten met, en behandelaars van, wekedelensarcomen van de extremiteiten (eSTS) en op welk moment, is nog onduidelijk. In deze richtlijn streven we ernaar een overzicht te geven van betrouwbare en beschikbare voorspellingsinstrumenten voor eSTS, en de mogelijke toepassingen te bespreken binnen de zorgpaden voor patiënten met eSTS.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is een literatuuronderzoek verricht naar de prestatie van multivariabele modellen die algehele overleving en kans op lokaal recidief voorspellen bij patiënten met een wekedelentumor in een extremiteit. Er werden 12 studies geïnccludeerd waarin in totaal vier extern gevalideerde predictiemodellen werden geïdentificeerd. Algehele of sarcoomspecifieke overleving kan voorspeld worden met alle vier de modellen. De kans op een lokaal recidief kan met één van de modellen worden voorspeld. De cruciale uitkomstmaat is de prestatie van het predictiemodel. De bewijskracht voor deze uitkomstmaat varieert van laag tot redelijk. Er is afgewaardeerd voor risico of bias vanwege beperkingen in de studie-opzet, indirectheid vanwege een bredere studiepopulatie (inclusief patiënten met een recidiverende wekedelentumor en/of tumor op een andere locatie dan in een extremiteit) en betrouwbaarheidsintervallen die de grenzen van klinische besluitvorming overschrijden.

De werkgroep concludeert dat predictiemodellen zoals Sarculator en PERSARC gebruikt kunnen worden om dokters en patiënten preoperatief te informeren over de levensverwachting van de patiënt na de resectie van een wekedelentumor in een extremiteit. Ook kunnen de predictiemodellen worden gebruikt om de patiënt te informeren over de mogelijke uitkomsten van verschillende behandelingen zonder deze met elkaar te vergelijken. Zo kunnen patiënten samen met hun behandelend team tot een meest passende individuele behandelkeuze komen.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

In hoeverre er een toegevoegde waarde van de implementatie van predictiemodellen bestaat in de zorg rondom patiënten met een wekedelentumor in een extremiteit bestaat zal volgen uit de VALUE PERSARC studie (Kruiswijk, 2023). De implementatie van PERSARC in een Multi Disciplinair Overleg werd beoordeeld in een studie van Hagenmaier (2021): Zij concludeerden dat PERSARC het Multidisciplinaire behandelteam helpt om geïndividualiseerde voorspelde OS en LR-tarieven te optimaliseren, en gedeelde besluitvorming hierbij faciliteert.

#### Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosten voor het gebruik van de predictiemodellen.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De huidige behandelingsbesluitvorming in de zorg voor hooggradige sarcomen van zacht weefsel (STS) wordt nog niet voldoende beïnvloed door geïndividualiseerde risico's van

verschillende behandelopties en de hierop gebaseerde voorkeuren van patiënten. Risicovoorspellingshulpmiddelen kunnen patiënten en professionals inzicht verschaffen in gepersonaliseerde risico's en voordelen van verschillende behandelopties, en daardoor mogelijk de kennis van patiënten vergroten en besluitvormingsconflicten verminderen. De VALUE-PERSARC-studie beoogt de (kosten)effectiviteit te beoordelen van een gepersonaliseerd risicobeoordelingshulpmiddel (PERSARC) om de kennis van patiënten over risico's en voordelen van behandelopties te vergroten en besluitvormingsconflicten te verminderen in vergelijking met de gebruikelijke zorg bij patiënten met hooggradige sarcomen in de extremiteiten (Kruiswijk, 2023).

### Aanbeveling

Predictiemodellen zijn een waardevolle aanvulling in de informatievoorziening van het multidisciplinair behandelteam in de voorspelling van prognose en het ontstaan van een lokaal recidief bij verschillende patiënt en behandel parameters.

- Overweeg het gebruik een gevalideerd predictiemodel, bijvoorbeeld PERSARC of Sarculator, als aanvulling op de informatievoorziening bij sarcomen in de extremiteiten:
- tijdens een MDO bij behoefte aan risico-inschatting voor het intensiveren van de behandeling op basis van het risico op een lokaal recidief of;
  - in de spreekkamer om patiënten voor te lichten over de risico's en de daaraan verbonden behandelkeuzes.

### Literatuur

- Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, Griffin A, Hayes AJ, Stacchiotti S, Pechoux CL, Smith MJ, Fiore M, Dei Tos AP, Smith HG, Mariani L, Wunder JS, Pollock RE, Casali PG, Gronchi A. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):671-80. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00010-3. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27068860.
- Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson PC, Strauss DC, van Praag VVM, Levy A, Griffin AM, Hayes AJ, Stacchiotti S, Pèchoux CL, Smith MJ, Fiore M, Tos APD, Smith HG, Catton C, Szkandera J, Leithner A, van de Sande MAJ, Casali PG, Wunder JS, Gronchi A. Development and external validation of a dynamic prognostic nomogram for primary extremity soft tissue sarcoma survivors. *EClinicalMedicine.* 2019 Nov 22;17:100215. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.008. PMID: 31891146; PMCID: PMC6933187.
- Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, Dry SM, Singer S, Kattan MW. Validation of the postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific mortality. *Cancer.* 2004 Nov 15;101(10):2270-5. doi: 10.1002/cncr.20570. PMID: 15484214.
- Hagenmaier HSF, van Beeck AGK, Haas RL, van Praag VM, van Bodegom-Vos L, van der Hage JA, Krol S, Speetjens FM, Cleven AHG, Navas A, Kroon HM, Moeri-Schimmel RG, Leyerzapf NAC, van de Sande MAJ. The Influence of Personalised Sarcoma Care (PERSARC) Prediction Modelling on Clinical Decision Making in a Multidisciplinary Setting. *Sarcoma.* 2021 Oct 21;2021:8851354. doi: 10.1155/2021/8851354. PMID: 34720664; PMCID: PMC8553471.
- Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):791-6. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.791. PMID: 11821462.
- Kruiswijk AA, van de Sande MAJ, Haas RL, van den Akker-van Marle EM, Engelhardt EG, Marang-van de Mheen P, van Bodegom-Vos L; VALUE-PERSARC research group. (Cost-

- effectiveness of an individualised risk prediction tool (PERSARC) on patient's knowledge and decisional conflict among soft-tissue sarcomas patients: protocol for a parallel cluster randomised trial (the VALUE-PERSARC study). *BMJ Open*. 2023 Nov 2;13(11):e074853. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074853. PMID: 37918933; PMCID: PMC10626817.
- Mariani L, Miceli R, Kattan MW, Brennan MF, Colecchia M, Fiore M, Casali PG, Gronchi A. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer*. 2005 Jan 15;103(2):402-8. doi: 10.1002/cncr.20778. PMID: 15578681.
- Rueten-Budde AJ, van Praag VM, van de Sande MAJ, Fiocco M; PERSARC Study Group. External validation and adaptation of a dynamic prediction model for patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 2021 Mar;123(4):1050-1056. doi: 10.1002/jso.26337. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332599; PMCID: PMC7985864.
- Smolle MA, Sande MV, Callegaro D, Wunder J, Hayes A, Leitner L, Bergovec M, Tunn PU, van Praag V, Fiocco M, Panotopoulos J, Willegger M, Windhager R, Dijkstra SPD, van Houdt WJ, Riedl JM, Stotz M, Gerger A, Pichler M, Stöger H, Liegl-Atzwanger B, Smolle J, Andreou D, Leithner A, Gronchi A, Haas RL, Szkandera J. Individualizing Follow-Up Strategies in High-Grade Soft Tissue Sarcoma with Flexible Parametric Competing Risk Regression Models. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 21;12(1):47. doi: 10.3390/cancers12010047. PMID: 31877801; PMCID: PMC7017264.
- Squires MH, Ethun CG, Donahue EE, Benbow JH, Anderson CJ, Jagosky MH, Manandhar M, Patt JC, Kneisl JS, Salo JC, Hill JS, Ahrens W, Prabhu RS, Livingston MB, Gower NL, Needham M, Trufan SJ, Fields RC, Krasnick BA, Bedi M, Votanopoulos K, Chouliaras K, Grignol V, Roggin KK, Tseng J, Poultides G, Tran TB, Cardona K, Howard JH. Extremity Soft Tissue Sarcoma: A Multi-Institutional Validation of Prognostic Nomograms. *Ann Surg Oncol*. 2022 May;29(5):3291-3301. doi: 10.1245/s10434-021-11205-5. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35015183.
- Van Praag VM, Rueten-Budde AJ, Jeys LM, Laitinen MK, Pollock R, Aston W, van der Hage JA, Dijkstra PDS, Ferguson PC, Griffin AM, Willeumier JJ, Wunder JS, van de Sande MAJ, Fiocco M. A prediction model for treatment decisions in high-grade extremity soft-tissue sarcomas: Personalised sarcoma care (PERSARC). *Eur J Cancer*. 2017 Sep;83:313-323. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.032. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28797949.
- Voss RK, Callegaro D, Chiang YJ, Fiore M, Miceli R, Keung EZ, Feig BW, Torres KE, Scally CP, Hunt KK, Gronchi A, Roland CL. Sarculator is a Good Model to Predict Survival in Resected Extremity and Trunk Sarcomas in US Patients. *Ann Surg Oncol*. 2022 Feb 27. doi: 10.1245/s10434-022-11442-2. Epub ahead of print. PMID: 35224688.

## Module 4 – Behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen behandeling bij patiënten met wekedelentumoren?

### Sub-vragen

Deze module is onderverdeeld in vier sub-modules waarin de volgende deelvragen worden behandeld:

- 5.1 Wat is de plaats van chirurgie bij behandeling van patiënten met wekedelentumoren?
- 5.2 Wat is de toegevoegde waarde van (neo)adjuvante radiotherapie bij patiënten met wekedelentumoren die een operatie (hebben) ondergaan?
- 5.3 Wat is de optimale volgorde van chirurgie en radiotherapie bij patiënten met wekedelentumoren?
- 5.4 Wat is de plaats van eerstelijns chemotherapie bij behandeling van patiënten met primair irresectabele en/of gemetastaseerde wekedelensarcomen?

### Aanbevelingen

#### 5.1 Type chirurgie

Verwijder een wekedelentumor bij voorkeur door middel van een ruime lokale excisie, streef hierbij naar tumorvrije snijvlakken (R0).

Overweeg een compartimentele resectie bij specifieke indicaties, bijvoorbeeld:

- grote tumoren die ‘bijna’ het gehele compartiment innemen;
- centraal in een compartiment gelegen tumoren;
- hooggradige tumoren;
- lokaal recidieven (zeker wanneer al adjuvante bestraling heeft plaats gevonden).

De keuze voor- en uitvoering van een compartimentele resectie dient alleen te worden gedaan in een gespecialiseerd sarcoomreferentiecentrum.

Overleg laagdrempelig met een referentiecentrum indien voor chirurgische behandeling een amputatie wordt overwogen.

#### 5.2 (Neo)adjuvante radiotherapie

Bied patiënten met een sarcoom gelokaliseerd in een extremiteit bij voorkeur aanvullende bestraling aan indien er sprake is van:

- een tumorafmeting  $\geq 5$ cm en/of;
- een diepgelegen tumor en/of;
- een intermediaire of hoge maligniteitsgraad;
- een geanticiperde krappe resectiemarge;
- een hoog risico op een lokaal recidief met een duidelijke risicoreductie berekend met een gevalideerd predictiemodel, bijvoorbeeld PERSARC.

#### 5.3 Volgorde chirurgie en radiotherapie

Indien er een indicatie is voor radiotherapie bij een patiënten met een in een extremiteit gelokaliseerd sarcoom:

- Bespreek met patiënten de optie preoperatieve bestraling indien er geen patiëntgebonden contra-indicaties voor preoperatieve bestraling zijn.

- Bespreek met patiënten de optie postoperatieve bestraling indien er contra-indicaties zijn voor preoperatieve bestraling.

#### 5.4 Eerstelijns-chemotherapie

Coördineer het behandelplan van patiënten met een primair irresectabel en/of gemetastaseerd wekedelensarcoom vanuit een wekeden-referentiecentrum in multidisciplinair overleg.

Overweeg patiënten met een primair irresectabel en/of gemetastaseerd wekedelensarcoom te behandelen met doxorubicine (eerstelijns) indien:

- systemische therapie gewenst is;
- (snelle) respons niet het belangrijkste behandeldoel is en;
- het aannemelijk is dat het subtype sarcoom gevoelig is voor doxorubicine.

Overweeg symptomatische patiënten met een goede orgaanfunctie onder een leeftijd van circa 65 jaar te behandelen met een combinatie van doxorubicine en ifosfamide. Hiermee komt het voor dat irresectabele tumoren resectabel worden.

Houd bij de behandelkeuze rekening met:

- de symptomatologie van de patiënt;
- de leeftijd van de patiënt;
- de lokalisatie van de metastasen of de primair irresectabele tumor;
- het subtype wekedelensarcoom;
- de biologie van de tumor;
- het doel dat met de behandeling wordt nagestreefd (bijvoorbeeld levenskwaliteit/verlenging);
- de wensen van de patiënt.

## Module 4.1 – Type chirurgie

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chirurgie bij behandeling van patiënten met wekedelentumoren?

### Inleiding

Chirurgie is de belangrijkste curatieve behandeling van wekedelentumoren. Het doel van chirurgie is om de tumor volledig te verwijderen om lokale recidieven en hopelijk verre metastasen te voorkomen, zonder onnodige morbiditeit te veroorzaken. De kans op lokaal recidief na chirurgie kan worden geschat op basis van patiënt- en tumorkarakteristieken, waaronder leeftijd, histologisch subtype, graad, lokalisatie, grootte, relatie tot vitale structuren en verkregen resectieranden. De residual tumor (R)-classificatie: R0, 'no residual tumor'; R1, 'microscopic residual disease'; R2, 'macroscopic residual disease' geeft de volledigheid van de resectie weer. Als preoperatief een R1-resectie wordt verwacht (bijvoorbeeld door de nabijheid van de neurovasculaire bundel of de grootte van de tumor), kan worden gekozen voor neoadjuvante bestraling of chemotherapie. R0-resecties kunnen worden verkregen door een ruime lokale excisie, wat betekent dat de tumor wordt verwijderd met een rand van gezond weefsel eromheen, of door het hele anatomische compartiment te verwijderen.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuuronderzoek verricht naar de impact van een compartimentele resectie vergeleken met een ruime lokale excisie bij patiënten met een wekedelentumor in de extremiteit. Er werd geen literatuur gevonden waarin het effect van een compartimentele resectie vergeleken met een ruime of ruime lokale excisie werd onderzocht. Daarom kunnen er op basis van de literatuur geen conclusies getrokken worden over de impact van een compartimentele resectie vergeleken met een ruime of ruime lokale excisie bij patiënten met een wekedelentumor in de extremiteit. Er bestaat hier een kennislacune.

Aanbevelingen o.b.v. de literatuur kunnen dan ook niet worden gegeven. In de klinische praktijk is de standaard of care tegenwoordig daarom een ruime lokale excisie, omdat dat minder morbide is en leidt tot goede lokale controle (Fujiwara, 2021). Echter, incidenteel kan een tumor zo uitgebreid zijn dat resectie van een heel compartiment nodig kan zijn. Streven van elke operatie blijft wel een R0 resectie waar mogelijk, maar een geplande R1 resectie ter plaatse van vitale structuren wordt ook geaccepteerd om morbiditeit te voorkomen, mits er neoadjuvante of adjuvante radiotherapie wordt gegeven.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het is aan de chirurg om de beste chirurgische strategie te bepalen, omdat veel technische aspecten hierbij een rol spelen die alleen door de chirurg goed ingeschat kunnen worden. Het voornaamste doel is het compleet verwijderen van de tumor, indien mogelijk met tumorvrije snijranden. Voor de patiënt kan er echter wel veel nevenschade optreden en het is belangrijk dat de chirurg daar rekening mee houdt en indien nodig andere disciplines betreft, bijvoorbeeld de plastisch chirurg voor reconstructies. De chirurg dient de patiënt goed te informeren over de mogelijke nadelen en neveneffecten/morbiditeit van de operatie. Verder geldt dat er bij jongere patiënten meer gekeken zal worden naar lange termijn uitkomsten, zowel oncologisch als functioneel. Bij oudere patiënten wordt vaak een meer pragmatische benadering gekozen.

Meestal is er dus geen sprake van een behandelkeuze qua chirurgische strategie. Er is hoogstens een keuze wat betreft wel of geen operatie als het gaat om ouderen of patiënten met ernstige co-morbiditeit. Desalniettemin is het van belang om de te verwachten morbiditeit goed te bespreken met de patiënt.

#### Kosten (middelenbeslag)

In de meeste gevallen is er bij chirurgie slechts één ingreep nodig voor herstel. In bijna alle situaties, kunnen eventuele reconstructies (ossaal, ligamentair, musculair of cutaan) in dezelfde procedure plaatsvinden als de tumor resectie zelf. Er zijn geen dure medicijnen betrokken en er is geen sprake van veel ziekenhuisbezoeken en/of opnamen. Een compartiment resectie is duurder dan een ruime lokale excisie, omdat niet alleen de operatie groter is, maar er ook meer revalidatie zal moeten plaatsvinden.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In theorie heeft iedereen toegang tot goede sarcoomzorg. In de praktijk blijkt echter dat niet alle patiënten met een sarcoom doorgestuurd worden naar een gespecialiseerd centrum. Dit kan nadelig zijn voor deze patiënten, omdat de beste sarcoomzorg alleen geleverd kan worden in een gespecialiseerd centrum. Het is heel belangrijk dat zowel het overwegen van de mogelijkheden als het uitvoeren van de chirurgie plaatsvindt in een gespecialiseerd sarcoomcentrum. Als dit niet gebeurt is er een reëel risico op zowel over- als onderbehandeling met potentieel zeer schadelijke gevolgen voor de patiënt.

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het belangrijkste doel van de operatie is om de tumor volledig te verwijderen, indien mogelijk met tumorvrije snijranden. De standaardbehandeling voor een sarcoom is een ruime lokale excisie, omdat dit minder schadelijk is dan compartimentele resectie en goede lokale controle biedt. Een compartimentele resectie kan bij specifieke indicaties overwogen worden, maar dit dient altijd in overleg met een gespecialiseerd sarcoomcentrum te gebeuren.

Verwijder een wekedelentumor bij voorkeur door middel van een ruime lokale excisie, streef hierbij naar tumorvrije snijvlakken (R0).

Overweeg een compartimentele resectie bij specifieke indicaties, bijvoorbeeld:

- grote tumoren die 'bijna' het gehele compartiment innemen;
- centraal in een compartiment gelegen tumoren;
- hooggradige tumoren;
- lokaal recidieven (zeker wanneer al adjuvante bestraling heeft plaats gevonden).

De keuze voor- en uitvoering van een compartimentele resectie dient alleen te worden gedaan in een gespecialiseerd sarcoomreferentiecentrum.

Overleg laagdrempelig met een referentiecentrum indien voor chirurgische behandeling een amputatie wordt overwogen.

#### **Literatuur**

Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G,

- Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
- Fiteni F, Anota A, Bonnetain F, Oster JP, Pichon E, Wislez M, Dauba J, Debieuvre D, Souquet PJ, Bigay-Game L, Molinier O, Dansin E, Poudenx M, Milleron B, Morin F, Zalcmán G, Quoix E, Westeel V. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):861-72. doi: 10.1183/13993003.01695-2015. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27338193.
- Fujiwara T, Stevenson J, Parry M, Tsuda Y, Kaneuchi Y, Jeys L. The adequacy of resection margin for non-infiltrative soft-tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Feb;47(2):429-435. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.020. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32723608.
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). PASKWIL-criteria. URL: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/> (last accessed September 2023).
- Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:4. PMID: 18154669; PMCID: PMC2248572.



## Module 4.2 – (Neo)adjuvante radiotherapie

### Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van (neo)adjuvante radiotherapie bij patiënten met wekedelentumoren die een operatie (hebben) ondergaan?

### Inleiding

Chirurgie is de belangrijkste in opzet curatieve behandeling voor wekedelentumoren. Het risico op lokaal recidief na alleen chirurgie (d.w.z. zonder pre- of postoperatieve radiotherapie) kan worden ingeschat op basis van individuele kenmerken, zoals leeftijd, histologisch subtype, graad, lokalisatie, grootte en de verkregen resectiemarges. Als een dergelijk profiel dus al preoperatief is ingeschat, kan worden gekozen voor neoadjuvante radiotherapie. Als voor primaire resectie wordt gekozen, kan dit profiel postoperatief nog worden heroverwogen, bijvoorbeeld omdat een biopsie een laaggradige laesie suggereert maar het definitieve resectiepreparaat toch een hogere graad oplevert.

Vrij verkrijgbare apps, zoals PERSARC, zijn in staat om het risico op lokaal recidief in te schatten. Als dat berekende risico laag wordt ingeschat, kan worden afgezien van radiotherapie. Een inschatting van de additionele morbiditeit gerelateerd aan radiotherapie wordt dan afgewogen tegen het additionele risico op een recidief (en de behandelopties van dit eventuele recidief).

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuuronderzoek verricht naar de voor- en nadelen van (neo)adjuvante radiotherapie bij patiënten met wekedelentumoren die een operatie ondergaan. Er zijn drie studies geïnccludeerd die twee aparte randomized controlled trials beschrijven.

De cruciale uitkomstmaat is lokale controle. Deze uitkomstmaat wordt door twee studies gerapporteerd, maar de bewijskracht is laag en de patiëntengroepen zeer heterogeen. Er is bij deze uitkomstmaat afgewaardeerd voor toepasbaarheid vanwege een gemengde studiepopulatie met patiënten die een hooggradige tumor hadden met een hoger risico op lokaal recidief en betrouwbaarheidsintervallen die de grenzen van klinische besluitvorming overschrijden.

De belangrijke uitkomstmaten zijn algehele overleving, progressievrije overleving, kwaliteit van leven en veiligheid. Algehele overleving en veiligheid worden in twee studies gerapporteerd. Progressievrije overleving en kwaliteit van leven worden in geen van de geïnccludeerde studies expliciet gerapporteerd. De bewijskracht van de belangrijke uitkomstmaten wordt beoordeeld als laag tot zeer laag, waardoor er geen conclusies getrokken kunnen worden over de effecten. Bij deze uitkomstmaten is afgewaardeerd voor toepasbaarheid vanwege een gemengde onderzoekspopulatie met patiënten die ook chemotherapie kregen, betrouwbaarheidsintervallen die de grenzen van klinische besluitvorming overschrijden en het niet behalen van de *optimal information size* (OIS). De belangrijke uitkomstmaten kunnen dan ook geen verdere richting geven aan de besluitvorming. Op basis van de literatuur is daarom geen duidelijke uitspraak te doen over de effecten van (neo)adjuvante radiotherapie bij patiënten met wekedelentumoren die een operatie ondergaan. De aanbevelingen zijn daarom voornamelijk gebaseerd op expert-opinie, waar mogelijk onderbouwd met relevante literatuur en sluiten aan bij de ESMO-richtlijn (Gronchi, 2021).

Grofweg kan gesteld worden, dat de kans op een lokaal recidief bij sarcomen gelokaliseerd in extremiteiten met een factor 2 tot 3 wordt verkleind door aanvullend op de operatie de

patiënt ook te laten bestralen (O’Sullivan, 2002; Smolle, 2023). Deze kans is vooraf in te schatten door gebruik te maken van predictiemodellen zoals PERSARC (Acem, 2022; Hagenmaier, 2021; Danieli, 2023). Vooral indien er geanticipeerd wordt op een vertraagde wondgenezing, op basis van de leeftijd, co-morbiditeiten (zoals aanhoudend rookgedrag, hypertensie, adipositas en diabetes mellitus) en de locatie van het sarcoom (zoals berucht bij een sarcoom gelokaliseerd in de adductor-loge), kan van aanvullende bestraling worden afgezien. Vooral daar, waar op basis van de (MR-)beeldvorming een krappe resectiemarge wordt voorzien, bijvoorbeeld vanwege de ligging tegen kritische structuren aan, heeft aanvullende bestraling de meeste waarde.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het is zeer gewenst de patiënt en zijn/haar eventuele mantelzorgers over deze 2 opties vooraf uitgebreid te informeren door zowel de chirurg/orthopeed als door de radiotherapeut. Uitgangspunt hierin is dat een combinatiebehandeling met radiotherapie de voorkeur verdient bij een verhoogd risico op lokaal recidief zoals berekend door een gevalideerd predictiemodel zoals PERSARC.

#### Kosten (middelenbeslag)

De beschikbaarheid van radiotherapieapparatuur en het al dan niet voor ziektekosten verzekerd zijn, horen in principe bij het maken van deze keuze geen rol te spelen.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Tot slot zijn er voldoende aanwijzingen, dat zorg geleverd in tertiaire referentiecentra met ter zake ervaren specialisten, een significant (overlevings-) voordeel voor patiënten oplevert (Derbel, 2017; Blay, 2017).

### **Aanbeveling**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Rekening houdend met patiënt- en tumorkarakteristieken, zoals gebruikt in de PERSARC en Sarculator-predictiemodellen, dient op individuele basis en samen met de patiënt en zijn/haar eventuele verzorgers, de beste keuze tussen een operatie alleen dan wel een behandeling met aanvullende bestraling te worden gemaakt.

De PERSARC-IMP studie kan hier behulpzaam in zijn en heeft als doel, dit keuzeproces beter in kaart te brengen. Hierbij mag de nadruk wel liggen op een voorkeur voor aanvullende bestraling, vooral in geval van geanticiperde krappe resectiemarges (en in dat geval bij voorkeur preoperatief).

Bied patiënten met een sarcoom gelokaliseerd in een extremiteit bij voorkeur aanvullende bestraling aan indien er sprake is van:

- een tumorafmeting  $\geq 5$ cm en/of;
- een diepgelegen tumor en/of;
- een intermediaire of hoge maligniteitsgraad;
- een geanticiperde krappe resectiemarge;
- een hoog risico op een lokaal recidief met een duidelijke risicoreductie berekend met een gevalideerd predictiemodel, bijvoorbeeld PERSARC.

### **Literatuur**

Acem I, van de Sande MAJ. Prediction tools for the personalized management of soft-tissue sarcomas of the extremity. Bone Joint J. 2022 Sep;104-B(9):1011-1016. doi: 10.1302/0301-620X.104B9.BJJ-2022-0647. PMID: 36047022; PMCID: PMC9987162.

- Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug;21(8):2484-9. doi: 10.1245/s10434-014-3732-4. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24756814; PMCID: PMC6293463.
- Blay JY, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, Mir O, Adam J, Chevreau C, Bonvalot S, Rios M, Kerbrat P, Cupissol D, Anract P, Gouin F, Kurtz JE, Lebbe C, Isambert N, Bertucci F, Toumonde M, Thyss A, Piperno-Neumann S, Dubray-Longeras P, Meeus P, Ducimetière F, Giraud A, Coindre JM, Ray-Coquard I, Italiano A, Le Cesne A. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2852-2859. doi: 10.1093/annonc/mdx484. PMID: 29117335; PMCID: PMC5834019.
- Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, van Coevorden F, Stoldt S, Stoeckle E, Rutkowski P, Rastrelli M, Raut CP, Hompes D, De Paoli A, Sangalli C, Honoré C, Chung P, Miah A, Blay JY, Fiore M, Stelmes JJ, Dei Tos AP, Baldini EH, Litière S, Marreaud S, Gelderblom H, Haas RL. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1366-1377. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30446-0. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32941794.
- Danieli M, Gronchi A. Staging Systems and Nomograms for Soft Tissue Sarcoma. *Curr Oncol*. 2023 Mar 26;30(4):3648-3671. doi: 10.3390/curroncol30040278. PMID: 37185391; PMCID: PMC10137294.
- Derbel O, Heudel PE, Cropet C, Meeus P, Vaz G, Biron P, Cassier P, Decouvelaere AV, Ranchere-Vince D, Collard O, De Laroche E, Thiesse P, Farsi F, Cellier D, Gilly FN, Blay JY, Ray-Coquard I. Survival impact of centralization and clinical guidelines for soft tissue sarcoma (A prospective and exhaustive population-based cohort). *PLoS One*. 2017 Feb 3;12(2):e0158406. doi: 10.1371/journal.pone.0158406. PMID: 28158190; PMCID: PMC5291382.
- Fiteni F, Aota A, Bonnetain F, Oster JP, Pichon E, Wislez M, Dauba J, Debieuvre D, Souquet PJ, Bigay-Game L, Molinier O, Dansin E, Poudenx M, Milleron B, Morin F, Zalcmán G, Quoix E, Westeel V. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):861-72. doi: 10.1183/13993003.01695-2015. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27338193.
- Hagenmaier HSF, van Beeck AGK, Haas RL, van Praag VM, van Bodegom-Vos L, van der Hage JA, Krol S, Speetjens FM, Cleven AHG, Navas A, Kroon HM, Moeri-Schimmel RG, Leyerzapf NAC, van de Sande MAJ. The Influence of Personalised Sarcoma Care (PERSARC) Prediction Modelling on Clinical Decision Making in a Multidisciplinary Setting. *Sarcoma*. 2021 Oct 21;2021:8851354. doi: 10.1155/2021/8851354. PMID: 34720664; PMCID: PMC8553471.
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2235-41. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9. PMID: 12103287.
- Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:4. PMID: 18154669; PMCID: PMC2248572.
- Smolle MA, Andreou D, Wölfel J, Acem I, Aj VAN DE Sande M, Jeys L, Bonenkamp H, Pollock R, Tunn PU, Haas R, Posch F, VAN Ginkel RJ, Verhoef C, Liegl-Atzwanger B, Moustafa-

Hubmer D, Jost PJ, Leithner A, Szkandera J. Effect of radiotherapy on local recurrence, distant metastasis and overall survival in 1200 extremity soft tissue sarcoma patients. Retrospective analysis using IPTW-adjusted models. *Radiother Oncol.* 2023 Oct 12;189:109944. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109944. Epub ahead of print. PMID: 37832791.

Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA. 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. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.197. PMID: 9440743.

## Module 4.3 – Volgorde chirurgie en radiotherapie

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale volgorde van chirurgie en radiotherapie bij patiënten met wekedelentumoren?

### Inleiding

Chirurgie is de belangrijkste in opzet curatieve behandeling voor wekedelentumoren. De kans op een lokaal recidief na chirurgie alleen (dus zonder pre- of postoperatieve bestraling) is in te schatten op basis van individuele kenmerken, zoals o.a. leeftijd, histologisch subtype, graad, lokalisatie, afmeting en de verkregen resectie marges. Indien een dergelijk profiel aldus preoperatief al wordt ingeschat, kan er voor neoadjuvante bestraling worden gekozen.

Indien voor primaire resectie wordt gekozen, kan dit profiel alsnog postoperatief in heroverweging worden genomen, bijvoorbeeld doordat een biopsie een laaggradige laesie suggereert, maar dat het definitieve resectie preparaat toch een hogere graad oplevert. Vrij verkrijgbare apps, zoals PERSARC, zijn in staat het risico op lokaal recidiveren in maat en getal in te schatten. Indien dat berekende risico laag wordt ingeschat, kan van radiotherapie worden afgezien. Een inschatting van de additionele morbiditeit gerelateerd aan bestraling wordt dan afgewogen tegen het additionele risico op recidiveren.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor de cruciale uitkomstmaat 'lokale controle' zijn uitkomsten gerapporteerd door twee RCTs die de impact van preoperatieve en postoperatieve radiotherapie vergeleken bij patiënten met een wekedelensarcoom van de extremiteiten (Mahmoudi 2021; O'Sullivan 2002). In één studie werd primair de impact van pre – en postoperatieve radiotherapie op wondgenezing onderzocht, in de andere studie werd primair gekeken naar overleving en progressievrije overleving. Eén studie onderzocht patiënten vanaf 15 jaar en ouder, de andere studie onderzocht patiënten vanaf 18 jaar. Er zijn geen verschillende subgroepen binnen de bestudeerde studiepoulaties onderzocht.

De uiteindelijke *overall* bewijskracht is laag. De gevonden effecten zijn niet klinisch relevant. De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat lokale controle is door het ontbreken van goed uitgevoerde studies laag. Daarnaast zijn de RCTs vaak te gering in omvang (studiepoulatie) om een uitspraak te kunnen doen over de belangrijke uitkomstmaten. De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaten totale overleving, progressievrije overleving en veiligheid is eveneens laag. Er zijn daarnaast geen studies gevonden die de kwaliteit van leven rapporteerden, en er kan derhalve geen conclusie met betrekking tot deze belangrijke uitkomstmaat worden getrokken.

In principe is de te verwachten lokale controle onafhankelijk van de timing van bestraling, zolang er maar aanvullend bestraald wordt. Wel zijn er trends naar een betere lokale controle na preoperatieve bestraling, zeker indien er op een R1-resectie wordt geanticipeerd (Dagan, 2012; Gundle, 2018; O'Donnell, 2014). De late morbiditeit daarentegen is wel sterk afhankelijk van de timing van bestraling. Hoewel in de eerste periode (tot ongeveer 6 maanden na operatie) preoperatief bestraalde patiënten slechter af kunnen zijn (in kwaliteit van leven en functionaliteit), indien zij een vertraagde postoperatieve wondgenezing hebben ervaren, zijn preoperatief bestraalden op langere termijn beter functioneel, hebben zij minder fibrose, oedeem en artrose van belendende gewrichten en zij maken minder vaak radiotherapie-geassocieerde fracturen van lange pijpbeenderen door.

Een inschatting over een vertraagde wondgenezing kan worden gemaakt op basis van de leeftijd en comorbiditeiten (vooral rookgedrag, hypertensie, adipositas en diabetes mellitus)

van de patiënt. Voorts speelt de locatie van het sarcoom een belangrijke rol. Berucht voor vertraagde wondgenezing is een sarcoom gelokaliseerd in de adductor-loge. Weeg bij de keuze voor pre- of postoperatieve radiotherapie daarom ook de grootte en locatie van de wond mee en eventuele reconstructieve behandelopties wanneer de wond te groot is om primair te sluiten.

Tot slot is het histologisch subtype van belang. Vooral van het myxoid liposarcoom is de bovengemiddelde stralengevoeligheid bekend, zich vertalend in een volumereductie, zelfs al tijdens bestraling en zich vertalend in een zeer hoge kans op lokale controle, zelfs al na een lagere dan conventionele bestralingsdosis (Lansu, 2021a; Lansu, 2021b).

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

In de gesprekken met de patiënt dienen de patiënt en zijn/haar eventuele mantelzorgers geïnformeerd te worden over de verschillende gevolgen van de drie behandelopties: (1) operatie alleen, (2) een voorbestralingsserie van ongeveer 5 weken na enkele weken gevolgd door de operatie of (3) eerst de operatie en na adequate wondgenezing gevolgd door een bestralingsserie van ruim 6 weken.

In principe geniet optie 2 in het algemeen de voorkeur, waarbij de patiënt moet weten dat er dan een verhoogde kans op een vertraagde wondgenezing bestaat in de eerste weken (soms maanden) na de operatie. Een patiënt op hoge leeftijd kan, goed geïnformeerd, mogelijk kiezen voor optie 1. Indien de behandelaars (chirurg/orthopeed en radiotherapeut) van de operatie alleen al een vertraagde wondgenezing verwachten (bijvoorbeeld vanwege risicovolle lokalisatie, adipositas, voortdurend rookgedrag, diabetes mellitus, hypertensie e.d.), kan de gezamenlijke keuze wellicht optie 3 zijn, waarbij de patiënt dan wel met een 'iets' verhoogde kans op lange termijn bijwerkingen rekening moet houden.

#### Kosten (middelenbeslag)

Er zijn voldoende aanwijzingen, dat in vergelijking met postoperatieve radiotherapie, een preoperatieve bestralingsserie veel kosten-effectiever is, zelfs als daarbij gebruik gemaakt wordt van moderne en meer ingewikkelde technieken (zoals intensiteit gemoduleerde bestraling, IMRT) (Qu, 2017; Richard, 2016).

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het is denkbaar, dat vanuit chirurgisch/orthopedisch perspectief, de voorkeurs optie (2) zijnde preoperatieve bestraling gevolgd door resectie, minder aanvaardbaar is in geval van druk op de bezetting van bedden op de verpleegafdelingen. Immers, met een vertraagde wondgenezing moet rekening gehouden worden, waardoor een patiënt misschien langer opgenomen moet blijven, dan wel voor wondzorg moeten worden heropgenomen, of zelfs opnieuw geopereerd worden. Ook zullen patiënten minder snel terug aan het werk kunnen en zullen sportieve activiteiten uitgesteld moeten worden. Een frequent gehoord patiëntperspectief is de wens zo snel mogelijk operatief van de tumor verlost te worden en geen tijd te "verliezen" door de voorbestraling.

Voor een goed voorziene gezondheidszorg, zoals die van Nederland, is er geen sprake van beperkte beschikbaarheid van radiotherapieapparatuur en ook niet van onaanvaardbare lange reistijden naar een radiotherapie afdeling toe.

Tevens zijn in Nederland de meeste inwoners goed verzekerd voor kosten in de gezondheidszorg. Ook dat is geen belemmering om radiotherapie aan een sarcoom patiënt aan te bieden, omdat elke polis bestraling (soms uitgezonderd protonen behandelingen) vergoed.

## Aanbeveling

### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Door de lage bewijskracht en het ontbreken van klinisch relevante verschillen kan de literatuur beperkt richting geven aan de besluitvorming. Rekening houdend met patiënt- en tumor karakteristieken, zoals boven omschreven, dient op individuele basis en samen met de patiënt en zijn/haar eventuele verzorgers, de beste keuze tussen pre- en postoperatieve bestraling te worden gemaakt. De PERSARC-IMP studie kan hier behulpzaam in zijn en heeft als doel, dit keuze proces beter in kaart te brengen. Hierbij mag de nadruk wel liggen op een voorkeur voor preoperatieve bestraling als gevolg van een mogelijk, niet aangetoond voordeel van betere lokale controle, een korter behandeltraject (mits geen wond-complicaties) en een mogelijk functioneel voordeel op lange termijn (artrose, fibrose, oedeem).

Indien er een indicatie is voor radiotherapie bij een patiënten met een in een extremititeit gelokaliseerd sarcoom:

- Bespreek met patiënten de optie preoperatieve bestraling indien er geen patiëntgebonden contra-indicaties voor preoperatieve bestraling zijn.
- Bespreek met patiënten de optie postoperatieve bestraling indien er contra-indicaties zijn voor preoperatieve bestraling.

## Literatuur

Blay JY, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, Mir O, Adam J, Chevreau C, Bonvalot S, Rios M, Kerbrat P, Cupissol D, Anract P, Gouin F, Kurtz JE, Lebbe C, Isambert N, Bertucci F, Toumonde M, Thyss A, Piperno-Neumann S, Dubray-Longeras P, Meeus P, Ducimetière F, Giraud A, Coindre JM, Ray-Coquard I, Italiano A, Le Cesne A. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2852-2859. doi: 10.1093/annonc/mdx484. PMID: 29117335; PMCID: PMC5834019.

Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, Morris CG, Kirwan JM, Knapik J, Reith J, Scarborough MT, Gibbs CP, Marcus RB Jr, Zlotecki RA. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer.* 2012 Jun 15;118(12):3199-207. doi: 10.1002/cncr.26489. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22020375.

Derbel O, Heudel PE, Cropet C, Meeus P, Vaz G, Biron P, Cassier P, Decouvelaere AV, Ranchere-Vince D, Collard O, De Laroche E, Thiesse P, Farsi F, Cellier D, Gilly FN, Blay JY, Ray-Coquard I. Survival impact of centralization and clinical guidelines for soft tissue sarcoma (A prospective and exhaustive population-based cohort). *PLoS One.* 2017 Feb 3;12(2):e0158406. doi: 10.1371/journal.pone.0158406. PMID: 28158190; PMCID: PMC5291382.

Fiteni F, Aota A, Bonnetain F, Oster JP, Pichon E, Wislez M, Dauba J, Debievre D, Souquet PJ, Bigay-Game L, Molinier O, Dansin E, Poudenx M, Milleron B, Morin F, Zalcmán G, Quiox E, Westeel V. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy. *Eur Respir J.* 2016 Sep;48(3):861-72. doi: 10.1183/13993003.01695-2015. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27338193.

Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou

- C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
- Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, Griffin AM, Dickson BC, Chung PW, Catton CN, O'Sullivan B, Wunder JS, Ferguson PC. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 1;36(7):704-709. doi: 10.1200/JCO.2017.74.6941. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29346043.
- Lansu J (a), Bovée JVMG, Braam P, van Boven H, Flucke U, Bonenkamp JJ, Miah AB, Zaidi SH, Thway K, Bruland ØS, Baldini EH, Jebesen NL, Scholten AN, van den Ende PLA, Krol ADG, Ubbels JF, van der Hage JA, van Werkhoven E, Klomp HM, van der Graaf WTA, van Coevorden F, Schrage Y, van Houdt WJ, Haas RL. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Jan 1;7(1):e205865. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5865. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33180100; PMCID: PMC7662477.
- Lansu J (b), Braam PM, van Werkhoven E, Scholten AN, Schrage Y, van Houdt WJ, van Langevelde K, Haas RL. A moderate dose of preoperative radiotherapy may improve resectability in myxoid liposarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Oct;47(10):2633-2639. doi: 10.1016/j.ejso.2021.06.020. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34233858.
- Mahmoudi, H., Arefpour, A.M., Jamshidi, K., Fadavi, P., & Mirzaei, A. (2021). Comparison of preoperative and postoperative radiation therapy for extremity soft-tissue sarcoma: a randomized clinical trial. *Current Orthopaedic Practice*, 32, 488 - 494.
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). PASKWIL-criteria. URL: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/> (last accessed August 2023).
- O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, Sternheim A, Catton CN, Chung PW, O'Sullivan B, Ferguson PC, Wunder JS. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2014 Sep 15;120(18):2866-75. doi: 10.1002/cncr.28793. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24894656.
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2235-41. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9. PMID: 12103287.
- Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:4. PMID: 18154669; PMCID: PMC2248572.
- Qu XM, Louie AV, Ashman J, Wasif N. Cost-Effectiveness Analysis of Preoperative Versus Postoperative Radiation Therapy in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Feb 1;97(2):339-346. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.009. Epub 2016 Oct 19. PMID: 28068242.
- Richard P, Phillips M, Smith W, Davidson D, Kim E, Kane G. Cost-Effectiveness Analysis of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Preoperative Treatment of Extremity Soft Tissue Sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jul 1;95(3):999-1008. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.005. Epub 2016 Feb 6. PMID: 27130792.



## Module 4.4 – Eerstelijns-chemotherapie

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van eerstelijns-chemotherapie bij behandeling van patiënten met primair irresectabele en/of gemetastaseerde wekedelensarcomen?

### Inleiding

Patiënten met primair irresectabele en/of gemetastaseerde wekedelensarcomen hebben over het algemeen een slechte prognose, met een mediane overlevingsduur van een tot anderhalf jaar, maar de verschillen tussen de verschillende subtypen zijn groot. De biologie van de tumor speelt daarbij een belangrijke rol: sommige sarcomen (zoals bijvoorbeeld epithelioid hemangioendotheliomen) hebben zelfs met uitgebreide longmetastasen toch een indolent beloop met een overleving die, ook zonder systeemtherapie, vele jaren kan zijn. Vaker echter zien we patiënten waarbij de progressie van de irresectabele tumor en/of metastasen zodanig is dat er een noodzaak is tot behandeling met een eerstelijns systeemtherapie. Met de toename in kennis van de verschillende subtypes komen er meer inzichten in verscheidenheid aan gevoeligheid voor systeemtherapie en is het opmerkelijk dat doxorubicine na decennia nog steeds als standaard eerstelijnsbehandeling wordt gezien. De zeldzaamheid van de subtypes en de uitdaging om in soms ultrazeldzame wekedelensarcomen voldoende bewijs voor alternatieve keuzes te krijgen, zorgt voor slechts langzame vooruitgang voor patiënten in de eerstelijns behandelopties.

Naast tumorbiologie speelt de leeftijd van de patiënt een belangrijke rol in de keuze van behandeling. Jongvolwassen patiënten kunnen een diagnose van een sarcoom krijgen dat meer op kinderleeftijd voorkomt, zoals alveolair of embryonaal rhabdomyosarcoom of Ewing sarcoom van de weke delen. In gemetastaseerde setting krijgen zij uitgebreide polychemotherapieschema's die echter niet onderwerp van deze richtlijn zijn. Bij ouderen daarentegen kan het goed zijn dat moet worden afgezien van behandeling vanwege fysieke of geestelijke kwetsbaarheid, beperkte levenswinst en inleveren van kwaliteit van leven door chemotherapie. In deze situatie is streven naar optimale palliatie door goede ondersteunende zorg het belangrijkste doel van begeleiding van de patiënt. Juist de (groeierende) groep oudere patiënten maakt de behandelkeuze een uitdaging zeker omdat studie in het algemeen gedaan zijn in een fittere en jongere groep patiënten.

Deze module richt zich uitsluitend op eerstelijns-chemotherapie. Tweede- en derdelijns behandeling worden niet besproken.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de eerstelijnsbehandeling met chemotherapie of andere systeemtherapie (pazopanib) bij patiënten met een primair irresectabel en/of gemetastaseerd wekedelensarcoom. In totaal zijn er zes randomized controlled trials (RCTs) geïncludeerd., zowel fase 2 als fase 3. In deze studies werd behandeling met doxorubicine vergeleken met andere soorten chemotherapie als toevoeging aan de behandeling met doxorubicine of als vervanging van doxorubicine. In één studie werd alleen naar leiomyosarcomen in de eerste lijn gekeken (Pautier, 2022). Andere subtypes zijn niet meegenomen. Vijf van de zes geïncludeerde studies gebruikten progressievrije overleving als primaire uitkomstmaat. In een studie werd algehele overleving als primaire uitkomstmaat gebruikt (Judson, 2014).

De cruciale uitkomstmaat is algehele overleving. Deze uitkomstmaat wordt door alle zes de geïncludeerde studies. De verschillen tussen doxorubicine en de andere soorten chemotherapie met betrekking tot algehele overleving zijn over het algemeen niet klinisch relevant. De bewijskracht hiervan is echter laag. Er is bij deze uitkomstmaat afgewaardeerd voor risico op bias vanwege beperkingen in de studie-opzet en het niet behalen van de *optimal information size (OIS)*. Hiermee is de algehele bewijskracht laag en kan de cruciale uitkomstmaat slechts beperkt richting geven aan de aanbevelingen. Daarnaast zijn de geïncludeerde studies met name gerandomiseerde fase 2 studies met beperkt aantal patiënten en zijn er heel weinig goede fase 3 studies gedaan.

De belangrijke uitkomstmaten zijn progressievrije overleving, responspercentage, kwaliteit van leven en veiligheid. Progressievrije overleving, responspercentage en veiligheid werden gerapporteerd in alle zes de geïncludeerde studies. Kwaliteit van leven werd door één studie gerapporteerd. Met betrekking tot progressievrije overleving werd gevonden dat er weinig tot geen verschil is tussen doxorubicine en de andere soorten chemotherapie. Voor responspercentages zijn enkele klinisch relevante verschillen gevonden. Er werd gevonden dat de combinatie van doxorubicine en ifosfamide, leidt tot een verhoogd responspercentage vergeleken met behandeling met doxorubicine alleen. Analyses van kwaliteit van leven werden niet of nauwelijks meegenomen. In studie waarin pazopanib met doxorubicine werd vergeleken is kwaliteit van leven meegenomen maar werden alleen de baseline scores gerapporteerd. Uitspraken hierover zijn dus niet te doen. Met betrekking tot veiligheid werden er over het algemeen geen klinisch relevante verschillen gevonden. In één van de studies werd wel een klinisch relevant verschil gevonden waarbij er meer adverse events (met name hematologische events) werden gerapporteerd bij patiënten die doxorubicine en trabectedine kregen vergeleken met patiënten die alleen doxorubicine kregen. Er werd een toename van toxiciteit gerapporteerd in de combinatie doxorubicine en ifosfamide versus doxorubicine alleen. De bewijskracht van de belangrijke uitkomstmaten wordt echter beoordeeld als zeer laag tot laag. Er is bij deze uitkomstmaten afgewaardeerd voor onder andere voor risico op bias vanwege beperkingen in de studie-opzet, het niet behalen van de *optimal information size* en betrouwbaarheidsintervallen die de grenzen van klinische besluitvorming overschrijden. De belangrijke uitkomstmaten kunnen dan ook geen richting geven aan de besluitvorming.

Meer en grotere studies zijn nodig om de uitgangsvraag te beantwoorden. Er bestaat een kennislacune omtrent de effecten van doxorubicine vergeleken met de verschillende andere soorten chemotherapie bij patiënten met een primair irresectabel en/of gemetastaseerd wekedelensarcoom. Financiering van (academische) studies is moeizaam gezien de zeldzaamheid en complexiteit van deze groep tumoren en daarmee is bewijs van effectiviteit van nieuwe middelen of combinaties van behandelingen lastig te verkrijgen.

Na de literatuuranalyse kan worden geconcludeerd dat er geen goede bewijsvoering is om de zoekvraag te kunnen beantwoorden. De huidige aanbevelingen zijn dus grotendeels gebaseerd op expert opinies. De beschreven overwegingen en aanbevelingen sluiten volledig aan bij de internationale ESMO-richtlijn (Granchi, 2021).

Er is een voortschrijdend inzicht dat niet alle wekedelensarcomen op dezelfde wijze behandeld kunnen worden. De follow-up resultaten van de studie van Pautier (gepubliceerd op de ESMO conferentie 2023, nog niet peer-reviewed) in leiomyosarcomen laten zien dat een studie in een enkel subtype, leiomyosarcoom, beter inzicht kan geven. Met een langere follow-up periode wordt er een relevant verschil gezien in algehele overleving. Bij deze langere follow-up wordt een mediane algehele overleving van 33.08 maanden (95% BI 26.22

tot 47.54) gerapporteerd voor de groep die doxorubicine plus trabectedine met onderhoudsbehandeling trabectedine ontving vergeleken met 23.78 maanden (95% BI 18.86 tot 30.68) voor de groep die alleen doxorubicine kreeg. De HR van 0.65 (95% BI 0.44 tot 0.95) geeft een klinisch relevant verschil weer voor de groep die de combinatie van doxorubicine en trabectedine ontving.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij de afweging in keuze van systeemtherapie van wekedelensarcomen spelen meerdere factoren een rol. De belangrijkste factoren zijn:

- factoren die te maken hebben met de symptomatologie van de patiënt, de leeftijd, de lokalisatie van de metastasen of de primair irresectabele tumor
- het subtype wekedelensarcoom en de biologie van de tumor (langzaam of snel groeiend, wel of nauwelijks chemotherapie-sensitief)
- het doel dat wordt nagestreefd met de behandeling (bijvoorbeeld het resectabel maken van een tumor, kwaliteit van leven of verlenging van de levensduur)
- de wensen van de patiënt.

Standaard chemotherapie met doxorubicine is een toxische behandeling en patiënten zien soms af van behandeling omdat de winst niet opweegt tegen het mogelijk inleveren van kwaliteit van leven. Voor patiënten met een angiosarcoom is eerstelijnsbehandeling met wekelijks paclitaxel een keuzemogelijkheid die in het algemeen ook door ouderen goed verdragen wordt (Penel, 2008). Er zijn andere alternatieven voor doxorubicine beschikbaar maar deze kunnen in Nederland niet in eerste lijn worden voorgeschreven. Trabectedine wordt in het algemeen beter verdragen en geeft bijvoorbeeld geen alopecia, maar lijkt alleen voor beperkt aantal wekedelensarcomen (met name leiomyosarcomen en myxoid liposarcomen) effectief. Pazopanib kan ook niet in de eerste lijn worden voorgeschreven (wordt niet vergoed), terwijl dit voor sommige subtypes van wekedelensarcomen te verkiezen zou zijn (bijvoorbeeld solitair fibreuse tumoren).

Het gesprek in de spreekkamer met een ter zake kundig medisch oncoloog vormt de basis van de beslissing voor de keuze van behandeling, het tijdstip van starten van de behandeling of, indien goed voorgelicht, het afzien van behandeling. Ook worden hierin opties van lokale behandeling meegenomen (bijvoorbeeld radiotherapie van symptomatische botmetastasen of van een enkele longmetastase of resectie van een pijnlijke subcutane metastase). Ten slotte wordt met de patiënt besproken dat combinatiebehandeling in het algemeen meer kans op respons geeft, wat belangrijk is bij symptomatische tumoren of tumoren waarbij het streven is deze resectabel te maken, maar ook meer kans geeft op bijwerkingen.

#### Kosten (middelenbeslag)

Doxorubicine, ifosfamide, gemcitabine, docetaxel en paclitaxel zijn klassieke cytostatica die niet tot de dure geneesmiddelen worden gerekend. Trabectedine kan tot nu toe alleen in tweede lijn of later gegeven worden, wat een kostenaspect heeft. Het is sinds 2023 uit patent. Pazopanib behoort nog tot de dure geneesmiddelen.

Gezien het feit dat trabectedine uit patent is en de eerstelijns resultaten in combinatie met doxorubicine en met een onderhoudsbehandeling in leiomyosarcomen positief zijn (Pautier, 2022) zou beschikbaarheid van trabectedine in de eerste lijn wenselijk zijn.

Voor sommige (zeldzame) subtypes van wekedelensarcomen, zoals solitair fibreuse tumoren, zou pazopanib in eerste lijn beschikbaar moeten zijn omdat doxorubicine niet werkzaam is en pazopanib in niet-gerandomiseerd onderzoek gunstig effect laat zien (Martin-Broto, 2020).

Ook zou pazopanib beschikbaar moeten zijn bij (oudere) patiënten die op goede gronden doxorubicine in eerste lijn niet wensen of niet tolereren.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De keuze met betrekking tot de behandeling van het gemetastaseerd wekedelensarcoom dient gemaakt te worden door een internist-oncoloog met expertise in dit vakgebied, werkzaam in een referentiecentrum op het gebied van wekedelensarcomen. Gezien de toenemende kennis over de verscheidenheid in de biologie en systeemtherapiegevoeligheid is het noodzakelijk dat alle patiënten een oordeel krijgen van een ter zake deskundige internist-oncoloog, tenzij de patiënt een performancestatus heeft die elke vorm van systeembehandeling niet meer nuttig maakt. De gekozen behandeling kan op indicatie of wens van patiënt in een ziekenhuis dat onderdeel is van het netwerk van het referentiecentrum worden gegeven.

#### **Aanbevelingen**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De aanbevelingen sluiten aan bij de internationale ESMO-richtlijn (Gronchi, 2021). In deze richtlijn wordt doxorubicine als eerstelijns therapie aanbevolen. In bepaalde gevallen kan hiervan worden afgeweken en geopteerd worden voor andere middelen, mits deze beschikbaar zijn en er voldoende bewijs is voor activiteit bij dit tumorsubtype.

Coördineer het behandelplan van patiënten met een primair irresectabel en/of gemetastaseerd wekedelensarcoom vanuit een wekedelen-referentiecentrum in multidisciplinair overleg.

Overweeg patiënten met een primair irresectabel en/of gemetastaseerd wekedelensarcoom te behandelen met doxorubicine (eerstelijns) indien:

- systemische therapie gewenst is;
- (snelle) respons niet het belangrijkste behandeldoel is en;
- het aannemelijk is dat het subtype sarcoom gevoelig is voor doxorubicine.

Overweeg symptomatische patiënten met een goede orgaanfunctie onder een leeftijd van circa 65 jaar te behandelen met een combinatie van doxorubicine en ifosfamide. Hiermee komt het voor dat irresectabele tumoren resectabel worden.

Houd bij de behandelkeuze rekening met:

- de symptomatologie van de patiënt;
- de leeftijd van de patiënt;
- de lokalisatie van de metastasen of de primair irresectabele tumor;
- het subtype wekedelensarcoom;
- de biologie van de tumor;
- het doel dat met de behandeling wordt nagestreefd (bijvoorbeeld levenskwaliteit/verlenging);
- de wensen van de patiënt.

#### **Literatuur**

Bui-Nguyen B, Butrynski JE, Penel N, Blay JY, Isambert N, Milhem M, Kerst JM, Reyners AK, Litière S, Marréaud S, Collin F, van der Graaf WT; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC/STBSG) and the Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC). A phase IIb

- multicentre study comparing the efficacy of trabectedin to doxorubicin in patients with advanced or metastatic untreated soft tissue sarcoma: the TRUSTS trial. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1312-20. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.023. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25912752.
- Fiteni F, Anota A, Bonnetain F, Oster JP, Pichon E, Wislez M, Dauba J, Debieuvre D, Souquet PJ, Bigay-Game L, Molinier O, Dansin E, Poudenx M, Milleron B, Morin F, Zalcmán G, Quoix E, Westeel V. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):861-72. doi: 10.1183/13993003.01695-2015. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27338193.
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
- Grünwald V, Karch A, Schuler M, Schöffski P, Kopp HG, Bauer S, Kasper B, Lindner LH, Chemnitz JM, Crysandt M, Stein A, Steffen B, Richter S, Egerer G, Ivanyi P, Zimmermann S, Liu X, Kunitz A. Randomized Comparison of Pazopanib and Doxorubicin as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma Age 60 Years or Older: Results of a German Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 20;38(30):3555-3564. doi: 10.1200/JCO.20.00714. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32840417.
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, Kerst JM, Sufliarsky J, Whelan J, Hohenberger P, Krarup-Hansen A, Alcindor T, Marreaud S, Litière S, Hermans C, Fisher C, Hogendoorn PC, dei Tos AP, van der Graaf WT; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):415-23. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24618336.
- Martin-Broto J, Pousa AL, de Las Peñas R, García Del Muro X, Gutierrez A, Martinez-Trufero J, Cruz J, Alvarez R, Cubedo R, Redondo A, Maurel J, Carrasco JA, López-Martin JA, Sala Á, Meana JA, Ramos R, Martinez-Serra J, Lopez-Guerrero JA, Sevilla I, Balaña C, Vaz Á, De Juan A, Alemany R, Poveda A. Randomized Phase II Study of Trabectedin and Doxorubicin Compared With Doxorubicin Alone as First-Line Treatment in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Research on Sarcoma Study. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 1;34(19):2294-302. doi: 10.1200/JCO.2015.65.3329. Epub 2016 May 16. PMID: 27185843.
- Martin-Broto J, Cruz J, Penel N, Le Cesne A, Hindi N, Luna P, Moura DS, Bernabeu D, de Alava E, Lopez-Guerrero JA, Dopazo J, Peña-Chilet M, Gutierrez A, Collini P, Karanian M, Redondo A, Lopez-Pousa A, Grignani G, Diaz-Martin J, Marcilla D, Fernandez-Serra A,

- Gonzalez-Aguilera C, Casali PG, Blay JY, Stacchiotti S. Pazopanib for treatment of typical solitary fibrous tumours: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):456-466. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30826-5. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066540.
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). PASKWIL-criteria. URL: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/> (last accessed October 2023).
- Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Penel N, Firmin N, Boudou-Rouquette P, Bertucci F, Balleyguier C, Lebrun-Ly V, Ray-Coquard I, Kalbacher E, Bardet A, Bompas E, Collard O, Isambert N, Guillemet C, Rios M, Archambaud B, Duffaud F; French Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1044-1054. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00380-1. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35835135.
- Pautier, P., Italiano, A., Piperno-Neumann, S., Chevreau, C. M., Penel, N., Firmin, N., ... & Duffaud, F. (2023). 1913O A randomised, multicenter phase-III study comparing doxorubicin (dox) alone versus dox with trabectedin (trab) followed by trab in non-progressive patients (pts) as first-line therapy, in pts with metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS): Final results of the LMS-04 study. *Annals of Oncology*, 34, S1030.
- Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Kerbrat P, Fournier C, Taieb S, Jimenez M, Isambert N, Peyrade F, Chevreau C, Bompas E, Brain EG, Blay JY. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10;26(32):5269-74. doi: 10.1200/JCO.2008.17.3146. Epub 2008 Sep 22. PMID: 18809609.
- Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:4. PMID: 18154669; PMCID: PMC2248572.
- Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, Rothermundt C, Wood Z, Benson C, Ali N, Marples M, Veal GJ, Jamieson D, Küver K, Tirabosco R, Forsyth S, Nash S, Dehbi HM, Beare S. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1397-1410. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30622-8. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28882536; PMCID: PMC5622179.

## Module 5 – Follow-up: frequentie en duur, beeldvorming

### Uitgangsvraag

1. Wat is de optimale frequentie en duur van follow-up van patiënten met wekedelentumoren?
2. Wat is de plaats van beeldvorming tijdens de follow-up van patiënten met wekedelentumoren?

### Inleiding

Follow-up is gericht op het opsporen van een recidief, complicaties van de behandeling en het informeren van de patiënt. In de ESMO 2021 richtlijn wordt voor patiënten met een intermediair/hog-risico tumor 3-4 maandelijks follow-up in de eerste 2-3 jaar aanbevolen, tot en met 5 jaar halfjaarlijks en daarna jaarlijks. Voor patiënten met een laaggradig sarcoom is dit halfjaarlijks in de eerste 5 jaar en daarna jaarlijks.

Het gebrek aan studies die routine follow-up in deze patiëntengroep beschrijven heeft geleid tot zeer gevarieerde opvolgschema's in de praktijk. Het doel van deze richtlijn is om praktijkvariatie te verminderen. Het ideale opvolgschema houdt rekening met efficiëntie van detectie van recidief, haalbaarheid in de praktijk en kostenefficiëntie.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Het risico op een recidief wordt bepaald door meerdere factoren: histologisch subtype, tumorgraad, tumorgrootte, heekkundige marges, (neo-)adjuvante radiotherapie of chemotherapie, patiënt-gerelateerde factoren (Gronchi, 2017; Italiano, 2014; Willeumier, 2015). De prognose na primaire behandeling kan ingeschat worden met behulp van dynamische predictiemodellen / nomogrammen zoals PERSARC of Sarculator (van Praag, 2017; Voss, 2022). In een studie waarbij 90% van de patiënten een hooggradig sarcoom had, werd bij 15% van de patiënten een lokaal recidief geobserveerd, 16% had geïsoleerde longmetastasen en 3% gecombineerd lokaal recidief en longmetastasen (mediane follow-up tijd 32 maanden) (Rothermundt, 2014).

In veel gevallen, afhankelijk van de lokalisatie, kan een lokaal recidief klinisch worden gedetecteerd en kan er overwogen worden om af te zien van follow-up met MRI. Patiënteducatie is daarom uitermate belangrijk. In twee studies werd 88-97% van de lokale recidieven door de patiënt zelf gedetecteerd (Puri, 2018; Rothermundt, 2014).

### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuur gevonden waarin er bij patiënten met een wekedelentumor onderzoek is gedaan naar de effecten van de frequentie van follow-up op de mortaliteit en het risico op recidief. Het gaat daarbij om twee analyses van één gerandomiseerd onderzoek, waarbij de uitkomst na drie of vijf jaar werd gerapporteerd (Puri, 2018). De kwaliteit van het bewijs was voor beide uitkomstmaten laag. Dit had met name te maken door het grote aantal patiënten met een bottumor (72%), waarbij in de resultaten geen onderscheid is gemaakt tussen de twee soorten tumoren. Ook werd er niet vermeld of patiënten pre-of postoperatief radiotherapie hadden gekregen. Daarnaast waren er geen follow-upgegevens beschikbaar voor een aanzienlijk deel van de patiënten. Voor de uitkomstmaten 'mortaliteit' en 'recidief' waren er geen klinisch relevante verschillen. Op basis van de literatuur is daarom geen duidelijke uitspraak te doen over de effecten van verschillende follow-upstrategieën. Er is één lopende studie bij patiënten met een wekedelen sarcoom, de SAFETY trial, waarin patiënten worden gerandomiseerd in 1 van de 4 armen: RX thorax iedere 3 maanden gedurende 2 jaar,

X-thorax iedere 6 maanden gedurende 2 jaar, CT-thorax iedere 3 maanden gedurende 2 jaar, CT-thorax iedere 6 maanden gedurende 2 jaar.

#### *Intensieve versus minder Intensieve follow-up: voor-en nadelen*

Vroege detectie van een lokaal recidief zou ervoor kunnen zorgen dat er een minder uitgebreide behandeling bijvoorbeeld beperktere chirurgische interventie, kleiner radiatieveld) nodig is. Nochtans is het niet aangetoond dat een vroegere detectie van een recidief leidt tot een betere overall survival (Park, 2019).

#### *Opsporen lokaal recidief met MRI versus klinisch onderzoek alleen*

In veel gevallen, afhankelijk van de lokalisatie, kan een recidief klinisch worden gedetecteerd. In bepaalde gevallen (vb. diep gelegen retroperitoneaal sarcoom) kan een lokaal recidief gemist worden indien er enkel klinische follow-up wordt gedaan.

MRI kan leiden tot vals-positieve resultaten (Hirschmann, 2020). Bijvoorbeeld indien post-therapeutische/reactieve veranderingen verward worden met lokaal recidief. Vals-positieve resultaten kunnen leiden tot invasieve additionele onderzoeken. Andere nadelen van MRI zijn de hogere kost en belasting van de dienst radiologie. Eén studie toonde dat patiënten waarbij het lokaal recidief met MRI wordt gedetecteerd de neiging hebben tot een betere survival in vergelijking met patiënten waarbij het recidief op een andere manier wordt gedetecteerd (Park, 2019).

#### *CT-thorax versus X-thorax: voor-en nadelen*

CT-thorax kan longmetastasen vroeger detecteren dan X-thorax, maar leidt niet tot een betere overleving (5 jaar OS 53% en 56%; RFS 54% en 59%) (Puri, 2018). Whooley (2000) toonde voor X-thorax een positieve en negatieve predictieve waarde van respectievelijk 92% en 97%. Een intensievere radiologische opvolging leidt tot een verhoogde stralingsblootstelling (Brenner, 2003) en een hogere belasting van de radiologie-afdeling.

#### *Subgroepen*

In de meeste gevallen treedt lokaal recidief op binnen de 5 jaar na de initiële behandeling. In sommige gevallen, zoals voor synoviaal sarcomen, retroperitoneale sarcomen en laaggradige wekedelentumoren, treedt het recidief laattijdig op (Krieg, 2011; Toulmonde, 2014). In deze subgroepen kan een kortere follow-up duur ervoor zorgen dat een laattijdig recidief gemist wordt.

Myxoïde liposarcomen hebben de neiging om te metastaseren naar bot en wekedelen voordat er longmetastasen optreden (Estourgie, 2002). Dit wordt gemist indien follow-up enkel focust op screening voor een lokaal recidief of longmetastasen. In een kleine retrospectieve studie wordt whole body MRI voorgesteld als beste methode voor het opsporen van extra-pulmonale metastasen bij patiënten met een myxoid liposarcoom (Gorelik, 2018). Andere onderzoeken zoals radiografie, botscan, FDG-PET, CT-scan hebben een lagere sensitiviteit (Conill, 2008; Noble, 2010).

In sommige gevallen is er geen therapie meer mogelijk (bijvoorbeeld ECOG Performance status >2) bij een recidief en is een intensief follow-up schema minder/niet relevant.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij het instellen van het follow-up beleid dient rekening gehouden te worden met de voorkeuren van de patiënt. Volgende factoren kunnen de keuze van de patiënt beïnvloeden (Tepper, 2022):

- Angst voor een recidief.



- Stress gerelateerd aan follow-up onderzoeken. Voor sommige patiënten leiden follow-up visites of radiologische onderzoeken ('scanxiety') tot meer stress (Custers, 2021; Thompson, 2010). Overweeg in deze gevallen in samenspraak met de patiënt een minder intensieve follow-up. Daarentegen, kan een minder intensieve follow-up voor sommige patiënten ook tot angst leiden. Leg in beide gevallen (meer/minder intensieve follow-up) de voor- en nadelen uit.
- Angst voor MRI. Een MRI-onderzoek duurt lang, voor sommige patiënten is het lastig om lang stil te liggen (bijvoorbeeld pijn), het geeft veel lawaai, claustrofobie.
- Kosten voor de patiënt: Een intensievere follow-up en de beeldvormingsonderzoeken leiden tot hogere zorgkosten voor de patiënt.
- Tijd: Follow-up kost de patiënt ook tijd (bijvoorbeeld verplaatsing naar het ziekenhuis, afwezigheid op het werk, begeleiding door mantelzorg).
- Radiatieblootstelling: De patiënt kan zich zorgen maken over het risico dat verbonden is aan stralingsblootstelling.
- Allergische reacties: indien toediening van contrast
- Risico op achteruitgang van de nierfunctie: indien toediening van contrast

#### Kosten (middelenbeslag)

Opvolging met MRI is duurder. CT-thorax is duurder dan een X-thorax.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In Nederland zijn MRI, CT en RX goed beschikbaar. De gebruikte onderzoeken dienen afgestemd te worden op de individuele patiënt (tumorspecifieke factoren en rekening houdend met wens van de patiënt).

#### **Aanbevelingen**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen bewijs voor een vast follow-up schema. Om een uniform follow-up beleid te garanderen voor sarcoom patiënten in Nederland is de aanbeveling om het follow-up schema in de aanbevelingen aan te houden:

Coördineer de opvolging van wekedelentumoren vanuit een referentiecentrum. Overleg met een referentiecentrum bij een nieuwe diagnose of bij progressie.

Verricht een baseline MRI (postoperatief) gevolgd door follow-up middels klinisch onderzoek en een X-thorax:

- Zie patiënten met een intermediair-hooggradig sarcoom voor follow-up:
  - 4 maandelijks gedurende de eerste 2- 3 jaar;
  - 6 maandelijks tot 5 jaar en;
  - na 5 jaar alleen op indicatie.
- Zie patiënten met een laaggradig sarcoom voor follow-up:
  - 6-maandelijks gedurende de eerste 5 jaar;
  - na 5 jaar alleen op indicatie.

Verricht niet standaard jaarlijks een MRI om een mogelijk lokaal recidief op te sporen. Verricht alleen een MRI indien een mogelijk lokaal recidief niet betrouwbaar met lichamelijk onderzoek vast te stellen is.

Verricht bij nieuwe klachten klinisch onderzoek en indien nodig beeldvorming op korte termijn.

Leg uit hoe de patiënt zelf een mogelijk lokaal recidief kan herkennen.

Heb aandacht voor de late effecten van de behandeling.

Gebruik eventueel de informatie van dynamische predictie modellen, zoals PERSARC en/of Sarculator, voor specifieke sarcomen van toepassing, om een inschatting te maken van het risico op een event bij een volgende controle / follow-up moment.

In sommige gevallen kan, na multidisciplinair overleg in een referentiecentrum, van dit follow-up schema worden afgeweken, in functie van bepaalde (histologische) tumorkenmerken.

Bespreek met de patiënt:

- Wat het belang is van de follow-up.
- Het tumortype/graad en wat dit betekent.
- De ontvangen behandeling en het resultaat van de behandeling.
- Het te verwachten beloop, zoals de kans op recidief en de timing van een recidief.

Houd bij het instellen van het follow-up beleid rekening met de wens van de patiënt.

## Literatuur

- Brenner, D. J., Doll, R., Goodhead, D. T., Hall, E. J., Land, C. E., Little, J. B., Lubin, J. H., Preston, D. L., Preston, R. J., Puskin, J. S., Ron, E., Sachs, R. K., Samet, J. M., Setlow, R. B., & Zaider, M. (2003). Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(24), 13761-13766. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235592100>
- Conill, C., Setoain, X., Colomo, L., Palacín, A., Combalia-Aleu, A., Pomés, J., Marruecos, J., Vargas, M., & Maurel, J. (2008). Diagnostic efficacy of bone scintigraphy, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography in bone metastases of myxoid liposarcoma. *J Magn Reson Imaging*, 27(3), 625-628. <https://doi.org/10.1002/jmri.21298>
- Custers, J. A. E., Davis, L., Messiou, C., Prins, J. B., & van der Graaf, W. T. A. (2021). The patient perspective in the era of personalized medicine: What about scanxiety? *Cancer Med*, 10(9), 2943-2945. <https://doi.org/10.1002/cam4.3889>
- Estourgie, S. H., Nielsen, G. P., & Ott, M. J. (2002). Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. *J Surg Oncol*, 80(2), 89-93. <https://doi.org/10.1002/jso.10093>
- Fiteni F, Anota A, Bonnetain F, Oster JP, Pichon E, Wislez M, Dauba J, Debievre D, Souquet PJ, Bigay-Game L, Molinier O, Dansin E, Poudenx M, Milleron B, Morin F, Zalcmán G, Quoix E, Westeel V. Health-related quality of life in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer comparing carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy with monotherapy. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):861-72. doi: 10.1183/13993003.01695-2015. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27338193.
- Gorelik, N., Reddy, S. M. V., Turcotte, R. E., Goulding, K., Jung, S., Alcindor, T., & Powell, T. I. (2018). Early detection of metastases using whole-body MRI for initial staging and routine follow-up of myxoid liposarcoma. *Skeletal Radiol*, 47(3), 369-379. <https://doi.org/10.1007/s00256-017-2845-9>
- Gronchi, A., Ferrari, S., Quagliuolo, V., Broto, J. M., Pousa, A. L., Grignani, G., Basso, U., Blay, J. Y., Tendero, O., Beveridge, R. D., Ferraresi, V., Lugowska, I., Merlo, D. F., Fontana, V.,

- Marchesi, E., Donati, D. M., Palassini, E., Palmerini, E., De Sanctis, R., Morosi, C., Stacchiotti, S., Bagué, S., Coindre, J. M., Dei Tos, A. P., Picci, P., Bruzzi, P., & Casali, P. G. (2017). Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 18(6), 812-822. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30334-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30334-0)
- Hirschmann, A., van Praag, V. M., Haas, R. L., van de Sande, M. A. J., & Bloem, J. L. (2020). Can we use MRI to detect clinically silent recurrent soft-tissue sarcoma? *Eur Radiol*, 30(9), 4724-4733. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06810-z>
- Italiano, A., Le Cesne, A., Mendiboure, J., Blay, J.-Y., Piperno-Neumann, S., Chevreau, C., Delcambre, C., Penel, N., Terrier, P., Ranchere-Vince, D., Lae, M., Le Guellec, S., Michels, J.-J., Robin, Y. M., Bellera, C., & Bonvalot, S. (2014). Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer*, 120(21), 3361-3369. <https://doi.org/10.1002/cncr.28885>
- Krieg, A. H., Hefti, F., Speth, B. M., Jundt, G., Guillou, L., Exner, U. G., von Hochstetter, A. R., Cserhati, M. D., Fuchs, B., Mouhsine, E., Kaelin, A., Klenke, F. M., & Siebenrock, K. A. (2011). Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors. *Ann Oncol*, 22(2), 458-467. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq394>
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). PASKWIL-criteria. URL: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/> (last accessed January 2023).
- Noble, J. L., Moskovic, E., Fisher, C., & Judson, I. (2010). Imaging of skeletal metastases in myxoid liposarcoma. *Sarcoma*, 2010, 262361. <https://doi.org/10.1155/2010/262361>
- Park, J. W., Yoo, H. J., Kim, H. S., Choi, J. Y., Cho, H. S., Hong, S. H., & Han, I. (2019). MRI surveillance for local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 45(2), 268-274. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.08.032>
- Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:4. PMID: 18154669; PMCID: PMC2248572.
- Puri A, Gulia A, Hawaldar R, Ranganathan P, Badwe RA. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 May;472(5):1568-75. doi: 10.1007/s11999-013-3385-9. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24249538; PMCID: PMC3971232.
- Puri A, Ranganathan P, Gulia A, Crasto S, Hawaldar R, Badwe RA. Does a less intensive surveillance protocol affect the survival of patients after treatment of a sarcoma of the limb? updated results of the randomized TOSS study. *Bone Joint J*. 2018 Feb;100-B(2):262-268. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0789.R1. PMID: 29437071.
- Rothermundt, C., Whelan, J. S., Dileo, P., Strauss, S. J., Coleman, J., Briggs, T. W., Haile, S. R., & Seddon, B. M. (2014). What is the role of routine follow-up for localised limb soft tissue sarcomas? A retrospective analysis of 174 patients. *Br J Cancer*, 110(10), 2420-2426. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.200>
- Tepper, S. C., Holten, A. K., Jeffe, D. B., England, P. H., Hong, Z. L., Pérez, M., Ghert, M., Hirbe, A. C., & Cipriano, C. A. (2022). Examining patient perspectives on sarcoma surveillance: The Sarcoma Surveillance Survey. *Surg Oncol*, 45, 101861. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101861>
- Thompson, C. A., Charlson, M. E., Schenkein, E., Wells, M. T., Furman, R. R., Elstrom, R., Ruan, J., Martin, P., & Leonard, J. P. (2010). Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. *Ann Oncol*, 21(11), 2262-2266. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq215>

- Toulmonde, M., Le Cesne, A., Mendiboune, J., Blay, J. Y., Piperno-Neumann, S., Chevreau, C., Delcambre, C., Penel, N., Terrier, P., Ranchère-Vince, D., Lae, M., Le Guellec, S., Michels, J. J., Robin, Y. M., Bellera, C., & Italiano, A. (2014). Long-term recurrence of soft tissue sarcomas: prognostic factors and implications for prolonged follow-up. *Cancer*, 120(19), 3003-3006. <https://doi.org/10.1002/cncr.28836>
- van Praag, V. M., Rueten-Budde, A. J., Jeys, L. M., Laitinen, M. K., Pollock, R., Aston, W., van der Hage, J. A., Dijkstra, P. D. S., Ferguson, P. C., Griffin, A. M., Willeumier, J. J., Wunder, J. S., van de Sande, M. A. J., & Fiocco, M. (2017). A prediction model for treatment decisions in high-grade extremity soft-tissue sarcomas: Personalised sarcoma care (PERSARC). *Eur J Cancer*, 83, 313-323. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.032>
- Voss, R. K., Callegaro, D., Chiang, Y. J., Fiore, M., Miceli, R., Keung, E. Z., Feig, B. W., Torres, K. E., Scally, C. P., Hunt, K. K., Gronchi, A., & Roland, C. L. (2022). Sarculator is a Good Model to Predict Survival in Resected Extremity and Trunk Sarcomas in US Patients. *Ann Surg Oncol*. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11442-2>
- Whooley, B. P., Gibbs, J. F., Mooney, M. M., McGrath, B. E., & Kraybill, W. G. (2000). Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up? *Ann Surg Oncol*, 7(1), 9-14. <https://doi.org/10.1007/s10434-000-0009-x>
- Willeumier, J., Fiocco, M., Nout, R., Dijkstra, S., Aston, W., Pollock, R., Hartgrink, H., Bovée, J., & van de Sande, M. (2015). High-grade soft tissue sarcomas of the extremities: surgical margins influence only local recurrence not overall survival. *Int Orthop*, 39(5), 935-941. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2694-x>

## Module 6 – Doorverwijzen specialistisch centrum/MDO

### Uitgangsvraag

Wanneer dient een patiënten met (verdenking op) een wekedelentumor te worden doorverwezen naar een specialistisch centrum?

### Inleiding

Wekedelentumoren vormen een heterogene groep van zeldzame tumoren waarvan meer dan 70 histologische subtypes bestaan en waarvoor toenemend medicamenteuze therapieën ontwikkeld worden die toegespitst zijn op een bepaald tumortype. Zowel de diagnostiek als de behandeling vereisen specifieke expertise die in een beperkt aantal referentiecentra beschikbaar is. Het is daarom van belang dat zorg voor sarcomen altijd plaatsvindt in, óf in gedocumenteerd overleg met, een referentiecentrum.

De behoefte aan het centraal bespreken van wekedelentumoren is gelegen in de zeldzaamheid ervan, met als doel de kwaliteit van zorg te optimaliseren. Omdat het meest voorkomende subtype (liposaroom) slechts een incidentie heeft van <1/100.000/jaar, en andere subtypen nog vele malen zeldzamer kunnen zijn, is een bundeling van kennis noodzakelijk.

### Overwegingen

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De referentiecentra wekedelensaroom in Nederland zijn erkend door de NFU en vindbaar via [www.orpha.net](http://www.orpha.net). Het merendeel van deze referentiecentra zijn tevens Europees erkend als netwerkcentrum (ERN) van EURACAN ([www.euracan.eu](http://www.euracan.eu)). Hiermee voldoen zij aan nationale respectievelijk Europese kwaliteitscriteria voor dergelijke centra. De criteria waaraan een referentiecentrum moet voldoen zijn terug te vinden in het [SONCOS-normeringsrapport](#).

Het advies om wekedelentumoren in een referentiecentrum te bespreken is gebaseerd op de zeldzaamheid van deze tumoren. Vanwege deze zeldzaamheid is een bundeling van kennis nodig om de kwaliteit van zorg te waarborgen. Concreet betekent dit vaak dat een intramusculair gelegen massa, of een oppervlakkige massa van >5cm, verdacht is voor een wekedelensaroom en derhalve met een referentiecentrum besproken moet worden. Hierdoor wordt ook de specifieke kennis en kunde op het gebied van de diagnostiek (denk aan de histologische beoordeling van een biopt) optimaal ingezet.

Het inzetten van specifieke kennis en kunde leidt tot verbetering van uitkomst van zorg zoals is beschreven in een grote Franse studie (Blay, 2019; Blay, 2023). Dit is tevens aangetoond voor intermediaire en hooggradige diepgelegen sarcomen in de Nederlandse situatie (Vos, 2019).

Van belang is dat niet iedere patiënt met een saroom voor het gehele behandeltraject van diagnostiek, behandeling en nazorg deze zorg fysiek in het referentiecentrum moet ontvangen. In het kader van goede netwerkzorg dienen ziekenhuizen afspraken te hebben met het referentiecentrum in hun regio om, als zodanig geadviseerd in het expertise MDO, een deel van de zorg volgens de standaarden van deze richtlijn ook in een netwerkcentrum te faciliteren.

Voor een optimale organisatie van zorg in een referentiecentrum dient in dat centrum een wekelijks MDO plaats te vinden, waarbij niet alleen de input van het sarcomenteam (bestaande in de regel uit chirurg-oncologen, medisch oncologen, radiotherapeuten,

radiologen, pathologen, casemanagers) ook op afroep expertise is van orgaanspecialisten. Gezien de diversiteit van lokalisaties en orgaansystemen waar sarcomen in voor kunnen komen, is de lijst van orgaanspecialisten uitgebreid en kan per keer verschillen. Voor een aantal specifieke locaties van het sarcoom staan in de module Subtypen met bijzondere zorgpaden een aantal overwegingen.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een belangrijke kanttekening is dat niet iedere patiënt met een sarcoom voor het gehele traject van diagnostiek, behandeling en nazorg deze zorg fysiek in het referentiecentrum moet ontvangen. Zo kan het bijvoorbeeld de wens van de patiënt zijn om de zorg zo dicht mogelijk bij huis te krijgen. Het is echter wel noodzakelijk, dat indien de zorg niet in een referentiecentrum plaatsvindt, de zorg wel in gedocumenteerd overleg met een referentiecentrum plaatsvindt.

#### Kosten (middelenbeslag)

De geformuleerde aanbevelingen wijken niet af van de huidige zorg en de adviezen in het SONCOS-normeringsrapport. Daarnaast gaat het om zeer kleine patiëntenaantallen die verwezen zullen worden naar een referentiecentrum. Het effect op de kosten zal daarom minimaal zijn.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In het kader van goede netwerkzorg dienen ziekenhuizen afspraken te hebben met het referentiecentrum in hun regio om, als zodanig geadviseerd in het expertise MDO, een deel van de zorg volgens de standaarden van deze richtlijn ook in een netwerkcentrum te faciliteren.

#### **Aanbevelingen**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Voor zeldzame tumoren/hoog-complex laag-volume tumoren is er een maatschappelijke trend naar centralisatie van zorg. Deze module biedt hiervoor handvatten, maar met nadrukkelijk oog voor passende zorg. De onderbouwing is beide kanten op: studies laten zien dat er een verschil is op belangrijke uitkomstmaten bij diep gelegen en hooggradige tumoren, maar ook dat dat verschil er niet is bij de oppervlakkige laaggradige tumoren. Derhalve zowel een ratio voor centralisatie als voor spreiding.

Bespreek een vermoeden op een wekedelensarcoom (een diepgelegen massa, een oppervlakkige massa van >5 cm of een klinische verdenking) met een referentiecentrum.

Verricht diagnostiek en behandeling in een referentiecentrum of in overleg met een referentiecentrum.

Documenteer de uitkomsten van het overleg met een referentiecentrum, als er overleg plaats heeft gevonden.

##### Referentiecentra:

Organiseer een (wekelijks) MDO sarcomen met het sarcomenteam, bestaande uit chirurg-oncologen, medisch oncologen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, casemanagers. Betrek op afroep andere specialismen, zoals orgaanspecialisten of plastisch chirurgen, wanneer deze specifieke expertise nodig is.

Het in een referentiecentrum MDO geformuleerde advies voor diagnostiek en therapie, inclusief de instelling waar de therapie plaatsvindt, is bindend.

## Literatuur

- Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, Anract P, Ferron G, Rochwerger A, Ropars M, Carrere S, Marchal F, Sirveaux F, Di Marco A, Le Nail LR, Guiramand J, Vaz G, Machiavello JC, Marco O, Causeret S, Gimbergues P, Fiorenza F, Chaigneau L, Guillemin F, Guilloit JM, Dujardin F, Spano JP, Ruzic JC, Michot A, Soibinet P, Bompas E, Chevreau C, Duffaud F, Rios M, Perrin C, Firmin N, Bertucci F, Le Pechoux C, Le Loarer F, Collard O, Karanian-Philippe M, Brahmi M, Dufresne A, Dupré A, Ducimetière F, Giraud A, Pérol D, Toulmonde M, Ray-Coquard I, Italiano A, Le Cesne A, Penel N, Bonvalot S; NETSARC/REPPS/RESOS and French Sarcoma Group–Groupe d’Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) Networks. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1;30(7):1143-1153. doi: 10.1093/annonc/mdz124. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Jun 05;: PMID: 31081028; PMCID: PMC6637376.
- Blay JY, Penel N, Valentin T, Anract P, Duffaud F, Dufresne A, Verret B, Cordoba A, Italiano A, Brahmi M, Henon C, Amouyel T, Ray-Coquard I, Ferron G, Boudou-Rouquette P, Tlemsani C, Salas S, Rochwerger R, Faron M, Bompas E, Ducassou A, Gangloff D, Gouin F, Firmin N, Piperno-Neumann S, Rios M, Ropars M, Kurtz JE, Le Nail LR, Bertucci F, Carrere S, Llacer C, Watson S, Bonvalot S, Leroux A, Perrin C, Gantzer J, Pracht M, Narciso B, Monneur A, Lebbe C, Hervieu A, Saada-Bouzid E, Dubray-Longeras P, Fiorenza F, Chaigneau L, Nevieres ZM, Soibinet P, Bouché O, Guillemet C, Spano JP, Ruzic JC, Isambert N, Vaz G, Meeus P, Karanian M, Ngo C, Coindre JM, De Pinieux G, Le Loarer F, Ducimetiere F, Chemin C, Morelle M, Toulmonde M, Le Cesne A. Improved nationwide survival of sarcoma patients with a network of reference centers. *Ann Oncol.* 2024 Apr;35(4):351-363. doi: 10.1016/j.annonc.2024.01.001. Epub 2024 Jan 20. PMID: 38246351.
- Platform Oncologie – SONCOS. SONCOS NORMERINGSRAPPORT 11-2023. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. URL: [https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2023-02/soncos\\_normeringsrapport\\_versie\\_11\\_2023.pdf](https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2023-02/soncos_normeringsrapport_versie_11_2023.pdf)
- Vos M, Blaauwgeers HGT, Ho VKY, van Houdt WJ, van der Hage JA, Been LB, Bonenkamp JJ, Bemelmans MHA, van Dalen T, Haas RL, Grünhagen DJ, Verhoef C; Dutch Sarcoma Study Group (DSSG). Increased survival of non low-grade and deep-seated soft tissue sarcoma after surgical management in high-volume hospitals: a nationwide study from the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2019 Mar;110:98-106. doi: 10.1016/j.ejca.2019.01.005. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30776758.

## Module 7 – Subtypen met bijzondere zorgpaden

### Uitgangsvraag

Welke subtypen of lokalisaties van sarcomen zijn er met een bijzonder zorgpad of aanvullende overwegingen?

### Inleiding

Voor een optimale organisatie van zorg in een referentiecentrum dient in dat centrum een wekelijks MDO plaats te vinden, waarbij niet alleen de input van het sarcomenteam (bestaande in de regel uit chirurg-oncologen, medisch oncologen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, casemanagers) ook op afroep expertise is van orgaanspecialisten. Gezien de diversiteit van lokalisaties en orgaansystemen waar sarcomen in voor kunnen komen, is de lijst van orgaanspecialisten uitgebreid en kan per keer verschillen. Voor een aantal specifieke locaties van het sarcoom staan hieronder enkele overwegingen.

### Overwegingen

#### Retroperitoneale sarcomen

Ook voor retroperitoneale sarcomen (RPS) is het nemen van een biopt voorafgaand aan een behandeling van belang. De kans op entmetastasering door het nemen van een biopt is dermate minimaal dat dat geen reden zou moeten zijn om af te zien van een biopsie. De voorkeursroute is retroperitoneaal, liever dan transperitoneaal. Een open, of scopisch, biopt moet in principe worden vermeden. Een chirurgische resectie geeft de beste kans op genezing en is daarom voor primair RPS de behandeling van keuze. Doel van chirurgische behandeling is uiteraard een R0 resectie, hoewel bij grote RPS een R1 resectie soms niet te voorkomen is. Ter vergroting van de kans op een complete resectie moet een en-bloc operatie van de tumor met aangrenzende structuren (bijvoorbeeld nier of darm) overwogen worden. Een R2 resectie dient te allen tijde te worden voorkomen. Bij de behandeling van RPS is de rol van neo-adjuvante therapie (zeer) beperkt. De systemische behandeling bij niet-curabel RPS sluit aan bij de behandeling van wekedelensarcomen.

#### Uteriene sarcomen

Onder uteriene sarcomen vallen de leiomyosarcomen van de uterus, endometriale stromale sarcomen, ongedifferentieerde endometriale sarcomen en adenosarcomem met sarcomateuze overgroei. De carcinosarcomen van de uterus worden beschouwd, én behandeld, als epitheliale tumoren. Hier wordt het belang van een expert patholoog eens te meer duidelijk. Omdat het soms moeilijk is om klinisch of radiologisch onderscheid te maken tussen uteriene leiomyomen en -sarcomen, wordt geadviseerd om geen technieken toe te passen die de kans op tumorspill vergroten, zoals morcelatie buiten een endoscopische zak. Uteriene leiomyosarcomen worden niet gegradeerd omdat er geen algemeen geaccepteerde graderingssysteem voor is. De standaard lokale behandeling van uteriene sarcomen is een en-bloc totale hysterectomie. Er is geen meerwaarde aangetoond van een lymphadenectomie of een bilaterale salpingo-oophorectomie. Met name bij premenopauzale vrouwen kunnen de eierstokken dus worden gespaard. Er is geen standaard voor- of nabehandeling van uteriene sarcomen, al kan in individuele gevallen, bij een vermeend hoge kans op lokaal recidief, postoperatieve radiotherapie worden overwogen. De systemische behandeling bij niet-curabel uterinen sarcoom sluit aan bij de behandeling van wekedelensarcomen. Organisatie van zorg is hetzelfde als bij wekedelentumoren: patiënten met uteriene sarcomen dienen ook te worden besproken in het MDO.

#### Borstsarcomen



Patiënten met sarcoom van de mamma moeten worden behandeld door sarcomenteams in nauwe samenwerking met borstkankerteams. Borstsarcomen omvatten zowel radiatie-geassocieerde als niet-radiatie-geassocieerde sarcomen. Tumoren van de mammahuid (angiosarcomen) moeten daarom goed worden onderscheiden van de sarcomen van de borstklier. Bij primaire borstsarcomen kan meestal worden volstaan met borstsparende chirurgische behandeling, als dat haalbaar is qua marges en in verhouding is met de borstgrootte. Ook de mogelijkheid voor postoperatieve radiotherapie speelt hierin een rol. Bij radiatie-geassocieerde borstsarcomen is het vaak noodzakelijk om het gehele eerdere bestralingsveld chirurgisch te reseceren. Dit leidt vrijwel altijd tot een mastectomie met fascie en plastische reconstructie. De optie van postoperatieve radiotherapie bij krappe marges moet ook in deze patiënten worden overwogen, gezien de relatief hoge kans op lokaal recidief. De kans op lymfkliermetastasen bij dit angiosarcoom is hoger dan bij andere sarcomen (5-15%) en daarom kan een okselklierdissectie noodzakelijk zijn bij klinisch of radiologisch verdachte klieren, uiteraard na pathologische bevestiging. Standaard voor- of nabehandeling is er voor deze tumoren niet, al kan laagdrempelig inductie chemotherapie worden overwogen als een primair radicale resectie niet mogelijk lijkt. De systemische behandeling bij borstsarcoom sluit aan bij de behandeling van wekedelensarcomen. Maligne phyllodestumoren zijn steunceltumoren van de mamma. De behandeling van deze tumoren is volgens [de richtlijn Borstkanker](#).

De carcinosarcomen van de mamma worden beschouwd, én behandeld, als epitheliale tumoren.

### **Dermatofibrosarcoma protuberans**

De dermale tumoren dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) en atypisch fibroxanthoom/pleiomorf dermaal sarcoom (AFX/PDS) worden in deze richtlijn als aparte subtypen besproken. Ten eerste omdat de diagnostiek en behandeling afwijken van de overige tumoren en ten tweede omdat patiënten met deze tumoren door verschillende specialisten worden gezien en er veel variatie bestaat in de gekozen behandeling.

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is een wekedelentumor die ontstaat door een translocatie van chromosoom 17 en 22 resulterend in een proliferatie van fibrohistiocytair cellen. De incidentie is ca. 4 per 100.000 persoonsjaren wat neerkomt op ca. 70 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Alhoewel DFSP zeer zelden metastaseert is het een lokaal invasieve tumor die in onderliggende weefsels tot zelfs in het bot kan groeien. Door de sprieterige groeiwijze is de tumor vaak veel groter dan aan de buitenkant te zien is. Op radiologische beeldvorming is de begrenzing van de tumor ook slecht te beoordelen.

#### *Diagnostiek*

De diagnose wordt gesteld d.m.v. een huidbiopt. Een huidbiopt heeft de voorkeur boven een diagnostische excisie omdat een irradicaal geëxideerd DFSP lastiger te behandelen is dan een primair DFSP. Verricht bij voorkeur preoperatieve beeldvorming met MRI op anatomisch delicate locaties. Beeldvorming met CT is aangewezen wanneer er klinisch verdenking op botinvasie bestaat. Systematisch disseminatie onderzoek is niet nodig, dit is alleen aangewezen indien er klinisch aanwijzingen voor metastasen zijn of als er sprake is van fibrosarcomateuze transformatie is bij histologisch onderzoek. Patiënten worden multidisciplinair besproken in een referentiecentrum.

#### *Behandeling*

Het doel van de behandeling is een radicale verwijdering. Er zijn hiervoor verschillende behandel mogelijkheden. Welke behandeling de voorkeur heeft, hangt af van onder andere de optimale kans op volledige resectie en ervaring van de behandelaar. In het referentiecentrum

dient te worden bepaald welke behandeling de beste optie is voor de betreffende patiënt. Een mogelijke behandeling is micrografisch gecontroleerde chirurgie (Mohs chirurgie of Breuninger excisie/Slow Mohs) gezien de lage recidiefkans hiervan (0-5%), bij deze techniek wordt 100% van zowel de laterale resectievlakken als het diepe resectievlak microscopisch nagekeken. Alleen ter plaatse van de tumorpositieve resectievlakken wordt verder geresecteerd. Er kan ook gekozen worden voor conventionele excisie (zgn. wide local excision WLE). Radiotherapie en systemische behandeling met imatinib kunnen overwogen worden bij inoperabele ziekte.

### **Atypisch fibroxanthoom/ pleiomorf dermaal sarcoom**

De afgelopen jaren stijgt de incidentie van het aantal patiënten met atypisch fibroxanthoom (AFX) en pleiomorf dermaal sarcoom (PDS). Beide tumoren worden beschouwd als een uiting van dezelfde entiteit waarbij het PDS een diepere doorgroei heeft (voorbij de dermis) en daarmee dus ook een slechtere prognose (vergelijkbaar met het plaveiselcelcarcinoom van de huid). De metastaseringskans is laag (1-5%, meestal intransit of lymfogeën) en vooral geassocieerd met diep groeiende tumoren en irradicaal verwijderde tumoren. Er bestaat geen formele classificatie en stadiering voor AFX/PDS. Gezien de analogie met cutaan plaveiselcelcarcinoom is het aan te bevelen dezelfde stadiering als voor plaveiselcelcarcinoom aan te houden.

#### *Diagnostiek*

Histopathologisch onderzoek van de primaire tumor dient altijd plaats te vinden. Doordat AFX/PDS per definitie slecht gedifferentieerd is, is immunohistochemie altijd nodig om ongedifferentieerd carcinoom, leiomyosarcoom, angiosarcoom en melanoom uit te sluiten. Aanvullend beeldvormend onderzoek kan bestaan uit de onderstaande onderzoeken:

- CT of MRI locoregionaal: op indicatie ter beoordeling van botaantasting of lokale invasie.
- Echo van de locoregionale klierstations met punctie op indicatie: altijd bij stadium III en IV, ter overweging bij stadium I en II indien de tumor reikt tot in de bodem van biopsie/excisie, bij recidief, bij immuungecompromitteerde patiënten.
- CT hals/thorax/abdomen: op indicatie ter uitsluiting afstandsmetastasen.

#### *Behandeling*

Het doel van de behandeling is een radicale verwijdering en de eerste keus is chirurgie. In de behandeloverweging wordt meegenomen dat micrografisch gecontroleerde chirurgie een lagere recidiefkans heeft dan een conventionele excisie. Voor (post)operatieve radiotherapie bestaat er vooralsnog alleen anekdotische evidentie.

#### *Follow-up*

Gezien de analogie met cutaan plaveiselcelcarcinoom is het aan te bevelen dezelfde follow-up aan te houden als bij [cutaan plaveiselcelcarcinoom](#).

### **Atypische oppervlakkige gladde spierceltumoren (voorheen: cutaan leiomyosarcoom)**

Oppervlakkige gladde spierceltumoren zijn zeldzame huidtumoren, zij beslaan slechts 2-3% van alle huidsarcomen en komen het meest solitair voor op oudere leeftijd. Deze tumoren ontstaan uit de spiercellen rondom haarfollikels (musculus arrector pili), alveolaire of dartos spiercellen. De tumoren komen het meest voor op de extremiteiten, torso en het hoofd en zijn vaak pijnlijke erythemateus tot bruine nodi. Deze tumoren worden ten onrechte vaak aangeduid als cutaan leiomyosarcoom. Deze term is weliswaar onjuist, maar wordt in de praktijk regelmatig gebruikt in onder andere onderzoeksuitlagen. De juiste naam voor dit type tumor is atypische oppervlakkige gladde spierceltumor ('atypical intradermal smooth muscle neoplasm'). Het type tumor wordt beschouwd als een benigne afwijking en dus niet

als sarcoom. Omdat het geen maligne tumor betreft valt dit type tumor buiten de scope van deze richtlijn.

### **Sarcomen bij kinderen**

De behandeling van sarcomen bij kinderen valt buiten het bestek van deze richtlijn. De behandeling van sarcomen bij kinderen vindt plaats in het Prinses Maxima Centrum voor kinderoncologie.

### **Aanbevelingen**

Voor de volgende subtypes zijn er bijzondere zorgpaden:

- retroperitoneale sarcomen;
- uteriene sarcomen;
- borstsarcomen;
- dermatofibrosarcoma protuberans;
- atypisch fibroxanthoom/ pleiomorf dermaal sarcoom;
- atypische oppervlakkige gladde spierceltumoren (voorheen: cutaan leiomyosarcoom).

Zie de overwegingen voor deze bijzondere zorgpaden per subtype.

#### **Dermatofibrosarcoma protuberans**

Neem een huidbiopt bij verdenking op dermatofibrosarcoma protuberans voor het stellen van de diagnose.

Behandel dermatofibrosarcoma protuberans met micrografisch gecontroleerde chirurgie of conventionele ruime excisie. Laat het referentiecentrum bepalen welke behandeloptie het meest geschikt is.

#### **Atypisch fibroxanthoom/ pleiomorf dermaal sarcoom**

Verricht dezelfde diagnostiek en houd dezelfde stadiëring aan als bij het cutaan plaveiselcelcarcinoom.

Behandel atypisch fibroxanthoom/ pleiomorf dermaal sarcoom met micrografisch gecontroleerde chirurgie of conventionele excisie met dezelfde marges die bij plaveiselcelcarcinoom worden aangehouden.

### **Literatuur**

- Anders IM, Schimmelpfennig C, Wiedemann K, Löffler D, Kämpf C, Blumert C, Reiche K, Kunz M, Anderegg U, Simon JC, Ziemer M. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma - gene expression analysis compared with undifferentiated cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023 May;21(5):482-491. doi: 10.1111/ddg.15006. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37035902.
- Helbig D, Ziemer M, Dippel E, Erdmann M, Hillen U, Leiter U, Mentzel T, Osterhoff G, Ugurel S, Utikal J, von Bubnoff D, Weishaupt C, Grabbe S. S1-guideline atypical fibroxanthoma (AFX) and pleomorphic dermal sarcoma (PDS). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Feb;20(2):235-243. doi: 10.1111/ddg.14700. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35099104.

- Jibbe A, Worley B, Miller CH, Alam M. Surgical excision margins for fibrohistiocytic tumors, including atypical fibroxanthoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma: A probability model based on a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Oct;87(4):833-840. doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.036. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34587553.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Dermatofibrosarcoma protuberans. Version 1.2023.
- Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, Malvey J, del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Stratigos A, Middleton M, Basholt L, Testori A, Garbe C. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(17):2604-8. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.108. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26189684.
- Soleymani T, Aasi SZ, Novoa R, Hollmig ST. Atypical Fibroxanthoma and Pleomorphic Dermal Sarcoma: Updates on Classification and Management. *Dermatol Clin*. 2019 Jul;37(3):253-259. doi: 10.1016/j.det.2019.02.001. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31084719.
- Van Lee CB, Kan WC, Gran S, Mooyaart A, Mureau MAM, Williams HC, Matin R, van den Bos R, Hollestein LM. Dermatofibrosarcoma Protuberans Re-excision and Recurrence Rates in the Netherlands Between 1989 and 2016. *Acta Derm Venereol*. 2019 Nov 1;99(12):1160-1165. doi: 10.2340/00015555-3287. Erratum in: *Acta Derm Venereol*. 2022 Aug 29;102:adv00772. PMID: 31410492.
- Bogucki B, Neuhaus I, Hurst EA. Dermatofibrosarcoma protuberans: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2012 Apr;38(4):537-51. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02292.x. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22288484.
- Veronese F, Boggio P, Tiberio R, Gattoni M, Fava P, Caliendo V, Colombo E, Savoia P. Wide local excision vs. Mohs Tübingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: a two-centre retrospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Dec;31(12):2069-2076. doi: 10.1111/jdv.14378. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28573714

## Module 8 – Pathologie

### Uitgangsvraag

Hoe dient pathologiediagnostiek te worden verricht bij (verdenking op) wekedelentumoren?

### Inleiding

Wekedelentumoren zijn lastig voor pathologen, omdat ze zeldzaam zijn en er >100 verschillende subtypes bekend zijn met aanzienlijke morfologische overlap. De discordantie tussen deskundige pathologen en niet-deskundige pathologen is ~10%. In Nederland zijn pathologiepanels voor wekedelentumoren goed opgezet en verbonden met referentiecentra. In deze centra zijn moleculaire diagnostische tests en specifieke immunohistochemie voor sarcomen beschikbaar, evenals pathologie-expertise. De kwaliteit van de diagnose wordt verbeterd als alle sarcomen worden gezien door een deskundige patholoog in een referentiecentrum, of als ze worden besproken in een pathologiepanel voor wekedelentumoren.

### Overwegingen

Na adequate beeldvorming bestaat de standaardbenadering om tot een diagnose te komen uit meerdere naaldbiopsies, indien mogelijk met behulp van  $\geq 14$ -16G-naalden. Een excisiebiopsie kan echter de meest praktische optie zijn voor oppervlakkige laesies <3 cm. Een open biopsie kan in geselecteerde gevallen ook een mogelijkheid zijn, indien daartoe besloten wordt in referentiecentra. Vriescoupe onderzoek om de vitaliteit en representativiteit van het weefsel te beoordelen kan worden overwogen, hoewel het stellen van een definitieve diagnose op basis van alleen de vriescoupe niet wordt aangemoedigd, vanwege de beperkingen van de vriescoupe-techniek. Een biopsie kan de maligniteitsgraad van de tumor onderschatten. Daarom kan, wanneer preoperatieve behandeling een optie is, radiologische beeldvorming [waaronder  $^{18}\text{F}$ -2-fluor-2-deoxy-D-glucose positronemissietomografie/CT (FDG-PET/CT)] nuttig zijn in aanvulling op de biopsie, waarbij informatie kan worden verkregen welke ondersteunt bij het schatten van de maligniteitsgraad. De biopsie moet worden uitgevoerd door een chirurg of een radioloog na multidisciplinair overleg. Het moet zo worden gepland dat het biopsiekanaal en het litteken veilig kunnen worden verwijderd bij de definitieve operatie (met uitzondering van retroperitoneale sarcomen). Het ingangskanaal van de biopsie kan worden getatoeëerd. Ondanks dat routinematige moleculaire diagnostiek steeds vaker mogelijk is op formaline gefixeerd in paraffine ingebed materiaal (FFPE), wordt het verzamelen van gevoren weefsel aangemoedigd om later moleculaire toepassingen mogelijk te maken, met name in de context van onderzoek. Geïnformeerde toestemming voor opslag van weefsel in een biobank moet worden gevraagd, om later onderzoek mogelijk te maken.

De histologische diagnose moet worden gesteld volgens de WHO-classificatie van 2020 voor wekedelen- en bottumoren (WHO, 2020). Aangezien het percentage discrepanties tussen de diagnose die buiten referentiecentra wordt gesteld en die van een subgespecialiseerde bot- en wekedelenpatholoog aanzienlijk is (variërend van 8% tot 11% voor ernstige discordantie en 16% tot 35% voor geringe discordantie), is bevestiging van de diagnose door een expert-patholoog vereist in alle gevallen waarin de oorspronkelijke diagnose buiten een referentiecentrum/netwerk is gesteld (Ray-Coquard, 2020).

De [International Collaboration for Cancer Reporting \(ICCR\)](#) biedt richtlijnen voor gestandaardiseerde pathologierapportage van wekedelensarcomen (Dei Tos, 2021). De tumorgraad moet worden gerapporteerd in alle gevallen waarin dit haalbaar en van toepassing is. Gradering gebeurt conform geaccepteerde criteria, omdat deze een

prognostische en voorspellende betekenis hebben. Het Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) classificatie wordt over het algemeen gebruikt, welke drie maligniteitsgraden onderscheidt op basis van differentiatie, necrose en mitotische activiteit (Trojani, 1984). Waar mogelijk moet de mitotische activiteit ook apart worden gerapporteerd. Gradering kan niet worden toegepast na preoperatieve chemotherapie (ChT) en/of radiotherapie (RT), omdat het tumorweefsel therapie-gerelateerde veranderingen ondergaat.

Het pathologieverslag van het resectiepreparaat na definitieve chirurgie moet aangeven of de tumor intact was en moet de status van chirurgische marges weergeven. Bij marges wordt onderscheid gemaakt tussen macroscopische volledige resectie met microscopische aantasting (R1) en macroscopische onvolledige resectie (R2) (Trojani, 1984). In het geval van negatieve marges (R0), is het minimum dat moet worden gedocumenteerd de afstand van de tumor tot de dichtstbijzijnde marges. Het type weefsel waaruit de resectiemarge bestaat, moet ook worden geregistreerd, aangezien specifieke weefseltypen (bijv. fascia) robuustere marges kunnen bieden dan andere. Bij retroperitoneale liposarcomen hebben microscopische chirurgische marges een beperkte klinische waarde.

Als er een preoperatieve behandeling heeft plaatsgevonden, moet het pathologieverslag de beoordeling van de pathologische respons bevatten, ook al zijn er geen gevalideerde methoden voor de beoordeling van de pathologische respons beschikbaar voor wekedelensarcomen. Een multidisciplinaire beoordeling wordt aanbevolen, waarbij de patholoog en de radioloog betrokken zijn. Bij voorkeur worden resectie preparaten na de behandeling macroscopisch bewerkt op een gestandaardiseerde manier zoals beschreven door de consensusgroep van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) (Wardelmann, 2016). De patholoog moet ten minste het percentage vitale tumorcellen rapporteren (Wardelmann, 2016). Het verdient aanbeveling om ook het percentage fibrose/hyalinisatie, necrose en eventueel maturatie te rapporteren, hoewel de prognose van deze parameters nog moet worden onderzocht.

De pathologiediagnose berust op morfologie aangevuld met immunohistochemie en/of moleculair onderzoek. Moleculaire diagnostiek moet worden verricht met name wanneer:

- Er twijfel is aan de pathologiediagnose.
- De klinische pathologische presentatie ongebruikelijk is.
- Het prognostisch is of predictief ten aanzien van respons, zoals NTRK-fusies.
- De naam van de entiteit specifiek verwijst naar een moleculaire afwijking.
- Externe kwaliteitsborgingsgramma's verplicht zijn voor laboratoria die moleculaire diagnostiek uitvoeren.

### **Aanbevelingen**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Wekedelentumoren zijn lastig te beoordelen voor pathologen en daarbij is er een aanzienlijke discrepantie tussen diagnoses die buiten referentiecentra wordt gesteld en die van een expert-patholoog in een referentiecentrum. Daarom is het belangrijk dat de diagnose altijd gesteld of bevestigd wordt door een patholoog uit een referentiecentrum met expertise op het gebied van wekedelentumoren.

De pathologie-diagnose moet worden gesteld op basis van de WHO 2020 classificatie door een patholoog met expertise in wekedelentumoren werkzaam in een referentiecentrum voor wekedelentumoren, of door een wekedelenpanel gekoppeld aan een referentiecentrum voor wekedelentumoren.

Aanvullende moleculaire diagnostiek moet worden verricht bij minstens één van de volgende punten:

- Er twijfel is aan de pathologiediagnose;
- De klinische pathologische is presentatie ongebruikelijk;
- Het is prognostisch of predictief ten aanzien van respons;
- De naam van de entiteit verwijst specifiek naar een moleculaire afwijking.

## Literatuur

- Dei Tos, A.P., 2021. Soft Tissue Sarcoma Histopathology Reporting Guide Resection Specimens.
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
- Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Vecchiato A, Decouvelaere AV, Mathoulin-Pélissier S, Albert S, Cousin P, Cellier D, Toffolatti L, Rossi CR, Blay JY. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23(9):2442-2449. doi: 10.1093/annonc/mdr610. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331640; PMCID: PMC3425368.
- Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984 Jan 15;33(1):37-42. doi: 10.1002/ijc.2910330108. PMID: 6693192.
- Wardelmann E, Haas RL, Bovée JV, Terrier P, Lazar A, Messiou C, LePechoux C, Hartmann W, Collin F, Fisher C, Mechttersheimer G, Dei Tos AP, Stacchiotti S, Jones RL, Gronchi A, Bonvalot S. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;53:84-95. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.021. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26700077.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board Soft Tissue and Bone Tumours. 3. 5th ed. IARC, Lyon 2020

## Module 9 – Patiëntenvoorlichting

### Uitgangsvraag

Hoe dient een patiënt met een wekedelentumor voorgelicht te worden?

Deze uitgangsvraag bestaat uit de volgende sub-vragen:

1. Welke voorlichting moet worden gegeven aan patiënten met een wekedelentumor over diagnostiek?
2. Welke voorlichting moet worden gegeven omtrent behandeling bij patiënten met een wekedelentumor?
3. Welke voorlichting moet worden gegeven omtrent lotgenotencontact en patiëntenorganisaties voor patiënten met een wekedelentumor?

### Inleiding

Wanneer patiënten geconfronteerd worden met het vermoeden van een wekedelentumor duurt het vaak weken voordat de diagnose bevestigd kan worden en een behandeling kan worden ingesteld. Daarnaast is er vaak een aanzienlijke vertraging tussen de doorverwijzing van de eerstelijnszorg tot aan een referentiecentrum. Deze wachperiode is voor de patiënt een periode met veel onzekerheid, angst en frustratie. Het is daarom belangrijk om de patiënt voldoende in te lichten over het proces waarmee de diagnose wordt gesteld en de te verwachten wachttijden hierbij. Het is belangrijk dat deze informatie wordt aangepast aan het niveau en de emotionele status van de patiënt. Patiëntenorganisaties kunnen ondersteuning bieden op verschillende vlakken zoals verschaffen van informatie en lotgenotencontact. De uitgangsvragen zijn hierop gebaseerd.

### Overwegingen

1. Welke voorlichting moet worden gegeven aan patiënten met een wekedelentumor over diagnostiek?

De diagnostiek en het instellen van het behandelplan van wekedelentumoren dient te gebeuren in één van de erkende referentiecentra.

Patiënten dienen ingelicht te worden over de verschillende soorten diagnostische testen die nodig zijn om tot een diagnose te komen. Voordelen, nadelen en mogelijks complicaties van deze testen dienen besproken te worden. Geef de patiënt uitleg over de stadiëring van de tumor (lokale ziekte versus gemetastaseerd; laaggradig versus hooggradig). Voorlichtingsmateriaal (bijvoorbeeld een patiëntfolder) dient beschikbaar te zijn op de polikliniek. Voor patiënten informatie kan verwezen worden naar <https://sarcomen.nl>.

*Wat dient er besproken te worden over het diagnostisch traject, wachttijd en de diagnose?*

Leg de patiënt uit wat de verwachte wachttijd is voor het inplannen van de vereiste diagnostische onderzoeken, het verkrijgen van de resultaten en de uiteindelijke diagnose.

De patiënt dient informatie te krijgen over het tumortype en de uitgebreidheid van de ziekte. Daarnaast is het belangrijk om aan de patiënt uit te leggen dat sarcomen in of onder regie van een referentiecentrum behandeld dienen te worden. Leg de patiënt uit dat de diagnose en het behandelplan worden besproken in een multidisciplinair team met ervaren sarcoomspecialisten. Indien bepaalde onderzoeken (beeldvorming, biopten) uitgevoerd werden in een niet-referentiecentrum dan worden deze onderzoeken vaak gereviseerd in het referentiecentrum. In sommige gevallen is het nodig om een nieuw biopt uit te voeren of om de beeldvorming te herhalen. Leg de patiënt uit dat het opvragen van beelden en biopten extra tijd vereist.

*Het slechtnieuwsgesprek*



Een slechtnieuwsgesprek dient gevoerd te worden door de hoofdbehandelaar, bij voorkeur persoonlijk en niet digitaal. Pas de inhoud en het niveau van details aan de emotionele status van de patiënt aan. Heb als behandelaar niet alleen aandacht voor het meedelen van de feitelijke medische aspecten, maar besteed ook aandacht aan het mentaal ondersteunen en geruststellen van de patiënt. Leg uit dat het normaal is om zich angstig en kwetsbaar te voelen. Het eerste gesprek kan zeer overweldigend zijn voor de patiënt waardoor absorptie van informatie beperkt is. Plan daarom zo nodig spoedig een tweede gesprek in om uitgebreidere informatie te geven en behandelopties te bespreken. Geef informatie mee op papier of digitaal zodat de patiënt deze achteraf kan bekijken. Geef de patiënt aan het einde van het gesprek ook meteen de gegevens van de contactpersoon mee. Verwijs de patiënt voor lotgenotencontact naar de patiëntenorganisatie.

2. Welke voorlichting moet worden gegeven omtrent behandeling bij patiënten met een wekedelentumor?

Bespreek de verschillende behandelopties met hun voor- en nadelen, effect op overleving en levenskwaliteit. Ook de optie om niet te behandelen, de verwachtingen m.b.t. kwaliteit van leven en de overleving moeten worden besproken. Bespreek de overwegingen die besproken werden tijdens het multidisciplinair overleg nadien met de patiënt. Bespreek de kans op recidief in functie van de tumorgradering en de behandeling die de patiënt zal krijgen. Voor aanvullende informatie kan de patiënt verwezen worden naar <https://sarcomen.nl> en zo mogelijk de aangewezen contactgroep.

Geef aan dat er naast medische zorg ook andere ondersteunende diensten zijn en leg uit wat deze diensten voor de patiënt zouden kunnen betekenen, zodat de patiënt hier ook de meerwaarde van in ziet. Denk bijvoorbeeld aan maatschappelijke en psychologische ondersteuning. Bij twijfel kan er een kort oriënterend gesprek met de betreffende dienst worden ingepland om na te gaan of er een hulpvraag is.

Zorg ervoor dat de patiënt een vast aanspreekpunt heeft tijdens het volledige behandelingstraject, bijvoorbeeld een verpleegkundig specialist. Deze persoon kan de zorg coördineren tussen de oncoloog, radiotherapeut, huisarts, psycholoog, maatschappelijk werker, pijnspecialist, fysiotherapeut, etc. De zorg dient geïntegreerd te gebeuren.

3. Welke voorlichting moet worden gegeven omtrent lotgenotencontact en patiëntenorganisaties voor patiënten met een wekedelentumor?

Lotgenotencontact kan voor patiënten een belangrijke bron van informatie en steun betekenen. Het Patiëntenplatform Sarcomen (<https://sarcomen.nl>) werkt nauw samen met medisch specialisten, onderzoekers en andere kankerpatiëntenorganisaties. Deze kennis en nieuwe ontwikkelingen worden meegegeven aan de patiënten via de website, het magazine en nieuwsbrieven. Daarnaast worden er ook meerdere keren per jaar contactdagen georganiseerd waarbij er presentatie worden gegeven en er gelegenheid is voor lotgenotencontact. De patiënt wordt gewezen op het bestaan van de patiëntenorganisatie en kan zelf beslissen of hij/zij hier behoefte aan heeft.

## **Aanbevelingen**

Geef informatie in de vorm van korte, eenvoudige zinnen zo mogelijk ondersteund door afbeeldingen. Pas de gegeven informatie zo nodig aan, aan het niveau van de patiënt.

## *Diagnostiek/Diagnose*

- Bespreek welke diagnostische testen (radiologische onderzoeken, biopt) nodig zijn om tot een diagnose te komen.
- Leg uit wat een biopt is, wat het belang hiervan is, hoe dit verkregen wordt en de mogelijke complicaties.
- Leg uit dat de diagnose en behandeling in het multidisciplinair overleg worden besproken.
- Leg uit dat radiologische onderzoeken noodzakelijk zijn om de lokale uitgebreidheid van de tumor na te gaan en eventuele metastasen.
- Geef aan wat de verwachte wachttijden zijn voor doorlooptijden (opvragen van beelden/verslagen, inplannen van onderzoeken).
- Bespreek de diagnose, subtype van de tumor en uitgebreidheid van de ziekte.
- Voer het slechtnieuwsgesprek op het niveau van de patiënt met ook aandacht voor het mentale aspect.

### *Behandeling*

- Leg uit dat de behandeling in of onder regie van een referentiecentrum dient te gebeuren.
- Bespreek de verschillende behandelopties met de impact op kwaliteit van leven en overleving.
- Bespreek het doel van de behandeling (curatief versus palliatief).
- Bespreek de optie om niet te behandelen.
- Plan een tweede gesprek in na het slechtnieuwsgesprek om de behandelopties opnieuw te bespreken.
- Bied naast medische-inhoudelijke informatie, ook informatie aan over psychosociale ondersteuning en, indien van toepassing, informatie over het levenseinde.
- Wijs een vast aanspreekpunt aan voor de patiënt gedurende het gehele behandeltraject en bespreek dit met patiënt. Geef ook aan hoe en wanneer deze persoon te bereiken is en wie bij afwezigheid waarneemt.

### *Lotgenotencontact en patiëntenorganisaties*

Geef informatie over de patiëntenorganisatie en lotgenotencontact (<https://sarcomen.nl>)

### **Literatuur**

[Patiëntenplatform Sarcomen – Blijf niet alleen met een sarcomen \(https://sarcomen.nl\)](https://sarcomen.nl)