Nieuwe inzichten bij de classificatie van wekedelentumoren

J.F.GRAADT VAN ROGGEN EN P.C.W.HOGENDOORN

Wekedelentumoren zijn zeldzaam en vormen een heterogene groep nieuwvormingen met een breed spectrum aan morfologie en klinisch gedrag.[1 2] De indeling ervan behoort tot de lastigste ziektekundige onderwerpen in de geneeskunde. Betrouwbare classificatie van wekedelentumoren, ook wel mesenchymale tumoren genoemd, is belangrijk uit klinisch oogpunt (behandeling en prognostiek) en uit wetenschappelijk oogpunt (documentatie van tumorentiteiten).

Klinische beslissingen. Bij de presentatie van een wekedelenzwelling dienen zich achtereenvolgens 4 klinische vragen aan: (a) wat is de histopathologische diagnose?; (b) betreft het een reactief of een neoplastisch proces?; (c) bij een neoplasie: is deze benigne of maligne?; (d) in geval van maligniteit (sarcoom): wat is de prognose? Met een degelijk en gestructureerd classificatiesysteem kunnen de behandelaars deze vragen beter beantwoorden. Daar komt bij dat er steeds meer tumorspecifieke therapeutische mogelijkheden beschikbaar komen, hetgeen accurate classificatie noodzakelijk maakt. Bovendien is voor de evaluatie van de therapeutische strategieën in trialverband een betrouwbare typering van verschillende tumorentiteiten essentieel.

Wetenschappelijke overwegingen. Wekedelentumoren worden vanuit een historisch oogpunt benoemd volgens morfologisch herkenbare weefseldifferentiatie aanwezig in de tumor. Classificatie vanuit een wetenschappelijke optiek dient voornamelijk als een taxonomische kapstok voor verder onderzoek aangaande histogenese, etiologie en pathogenese/oncogenese.

In dit artikel beschrijven wij hoe men tegenwoordig tracht mesenchymale tumoren in te delen.

DE GANGBARE TUMORCLASSIFICATIES: HINKEN OP TWEE GEDACHTEN

In de gebruikelijke classificatiesystemen, inclusief het meest gebruikte systeem, te weten dat van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO),[3] heeft men geprobeerd zowel de klinische als de wetenschappelijke gedachtegang te volgen met als gevolg meerdere compromissen. Vanuit de klinische optiek is een optimale therapiekeuze namelijk niet af te leiden uit het huidige classificatiesysteem en er is geen automatische koppeling van de maligniteitsgraad en de uiteindelijke prognose van de patiënt. Een poging om deze problematiek tegemoet te komen heeft in de nieuwe WHO-classificatie geleid tot indeling in groepen: 'benigne', 'intermediair (lokaal agressief)', 'intermediair (zelden metastaserend)' en 'maligne'.[3] Wetenschappelijk gezien is de historische indeling op basis van de herkenbare weefseldifferentiatie op histomorfologisch niveau inadequaat, want er zijn tumoren die zich niet makkelijk laten indelen in zo'n morfologisch georiënteerd classificatiesysteem.

Om deze tekortkomingen op te lossen heeft de Amerikaanse Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) een poging gedaan door separaat een wetenschappelijk ('scientific') en een klinisch-therapeutisch ('clinical/managerial') classificatiesysteem op te stellen.[1] Dit systeem zou dan voor zowel clinici als onderzoekers bruikbaar zijn.

DIAGNOSTIEK: MEER DAN HISTOPATHOLOGIE ALLEEN

Voor een nauwkeurige tumorclassificatie zijn de klassieke met hematoxyline en eosine (HE) gekleurde coupes van het klinisch aangeboden weefsel vaak onvoldoende om tot een eenduidige classificerende diagnose te komen, vooral bij slecht of ongedifferentieerde tumoren. Om de differentiaaldiagnostische mogelijkheden na te gaan, worden speciale kleuringen ingezet, waaronder immunohistochemie, elektronenmicroscopie, cytogenetica en moleculaire diagnostiek. Naarmate er meer bekend wordt over tumorspecifieke genetische veranderingen, beginnen de cytogenetische en moleculairbiologische bevindingen een steeds grotere diagnostische rol te spelen.[4 5] Door deze toenemende kennis blijkt een aantal tumoren een veel breder morfologisch spectrum te hebben dan wij eerder dachten. Zo werden bepaalde tumoren in het verleden als specifieke entiteiten geclassificeerd, die men nu toch moet beschouwen als onderdeel van één morfologisch continuüm (tabel 1). Bovendien is bij de diagnostiek van mesenchymale tumoren,

SAMENVATTING

– Tumoren van weke delen zijn zeldzaam; ze behoren tot de lastigste ziektekundige onderwerpen in de geneeskunde.
– De diagnose van een wekedelengezwel gaat, vanuit een klinische optiek, gepaard met een aantal vragen over behandeling en prognostiek (wat is de classificerende diagnose?, gaat het om een reactieve dan wel een neoplastische proliferatie?; in geval van neoplasie: is deze benigne of maligne?, wat is de graad van de maligniteit?, wat is het te verwachten klinisch beloop?).
– Door nieuwe inzichten over tumordiversiteit op morfologisch niveau, ontwikkelingen in de immunohistochemie en door toenemende (cyto)genetische kennis over tumorspecifieke afwijkingen heeft men reeds bestaande histologische groepen tumoren beter in kaart gebracht op klinisch-pathologisch niveau, zijn nieuwe tumorentiteiten geïdentificeerd, zijn oude benamingen verlaten en is er een algemene verbetering in ons begrip van tumorhistogenese.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Pathologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
Dr.J.F.Graadt van Roggen en prof.dr.P.C.W.Hogendoorn, pathologen.
Correspondentieadres: prof.dr.P.C.W.Hogendoorn (p.c.w.hogendoorn@lumc.nl).

TABEL 1. Mesenchymale tumorentiteiten met een breed spectrum aan morfologische varianten
spoelcellig/pleomorf lipoom (inclusief intradermale varianten)
goed gedifferentieerd/gededifferentieerd liposarcoom
myxoïd/rondcellig liposarcoom
solitair myofibroom/solitaire myofibromatose
intramusculair myxoom/celrijk myxoom
reuscel-fibroblastoom/dermatofibrosarcoma protuberans
'agressief' angiomyxoom/angiomyofibroblastoom/celrijk angiofibroom
perineurioom
Ewing-sarcoom/primitieve neuro-ectodermale tumor/Askin-tumor
laaggradig fibromyxoïd sarcoom/'hyalinizing spindle cell tumour with giant rosettes'
solitaire fibreuze tumor/lipomateus hemangiopericytoom/-reuscel-angiofibroom
fibromatose/met Gardner-syndroom samenhangend fibroom

naast de pathologie, ook de klinische context (voorgeschiedenis en leeftijd van de patiënt, omvang, locatie en diepte van de afwijking en radiologische waardering) van doorslaggevende betekenis gebleken voor het biologisch gedrag en daarmee voor de prognose. Histologische beoordeling dient derhalve nooit zonder deze aanvullende gegevens, dat wil zeggen nooit zonder multidisciplinaire inbreng, te gebeuren, wil men tot een diagnose komen.

CLASSIFICATIE VAN WEKEDELENZWELLINGEN

Reactieve of neoplastische proliferatie? Bij wekedelenzwellingen kan het onderscheid tussen een reactief proces en een neoplasie lastig zijn. Dit onderscheid is op basis van de morfologische waardering vaak niet te maken en berust ook op de klinische omstandigheden waarin de afwijking is ontstaan. Nodulaire fasciitis en myositis ossificans, twee reactieve (myo)fibroblastaire proliferaties, zijn goede voorbeelden van dit diagnostisch dilemma. Op basis van de mitosefrequentie en de aanwezigheid van necrose alleen zouden deze entiteiten voldoen aan de criteria voor maligniteit, ware het niet dat de typische klinische presentatie daartegen pleit.

Benigne of maligne neoplasie? Als men heeft besloten dat het om een neoplasie gaat, is de volgende vraag die naar het onderscheid tussen benigne en maligne; benigne en maligne tumoren verschillen van elkaar op een aantal tumorspecifieke histopathologische kenmerken. Zo wordt een lipoom (benigne vettumor) gekenmerkt door morfologisch gedifferentieerde vetcellen (lipocyten), terwijl een liposarcoom (maligne vettumor) wordt gekenmerkt door ongedifferentieerde vetcellen (lipoblasten). Bij tumoren die niet eenduidig te classificeren zijn, maakt de patholoog vaak gebruik van algemene criteria om de mate van anaplasie van het gezwel te bepalen: cytonucleaire atypie, aantal mitosen en aanwezigheid van necrose. Op deze manier probeert men een uitspraak te doen over het potentiële biologische gedrag om zo de prognose voor de patiënt aan te geven.

Histogenese van de tumor. De ervaring leert dat de verschillende tumorgroepen, ingedeeld op basis van de morfologisch herkenbare differentiatielijnen, worden gekenmerkt door specifieke architecturale, cytologische en stromale eigenschappen.[1 2] Er bestaan tumoren waarbij de differentiatie op grond van de morfologie en eventuele aanvullende technieken niet met zekerheid te bepalen is. Dan kan men niet meer geven dan een descriptieve aanduiding (bijvoorbeeld synoviosarcoom, epithelioïdsarcoom), waardoor dan wel meteen duidelijk is dat men onzeker is over hun histogenetische origine. Toekomstig onderzoek aan deze tumoren is nodig om meer duidelijkheid te geven over een mogelijke herleidbare herkomst.

Het morfologisch spectrum. Binnen afzonderlijke tumorentiteiten kan het morfologisch spectrum dusdanig breed zijn dat accurate diagnostiek hierdoor wordt bemoeilijkt. Door subtiele morfologische eigenschappen is het mogelijk om de waargenomen beelden onder te brengen als onderdeel van één morfologisch continuüm (zie tabel 1). Deze morfologische waarderingen worden in toenemende mate gesteund door de bevindingen met aanvullende technieken, in het bijzonder moleculair-cytogenetische (waarover later meer).

TUMORCLASSIFICATIE DOOR IMMUNOHISTOCHEMISCH ONDERZOEK

Met immunohistochemisch onderzoek kan men door toepassing van antilichamen tumorspecifieke eiwitten (antigenen) aantonen in weefselcoupes. Tegenwoordig is dit onderzoek meestal mogelijk op in formaline gefixeerd weefsel; hiervoor is nog maar zelden vers ingevroren weefsel vereist. Immunohistochemisch onderzoek is uitermate nuttig voor het aantonen van mogelijke differentiatielijnen, vooral in de slechter gedifferentieerde tumoren.[6 7]

Een non-sarcoom uitsluiten. Als bij een patiënt een wekedelentumor is vastgesteld, is immunohistochemisch onderzoek in de juiste clinicopathologische context essentieel om een niet-sarcomateus proces uit te sluiten (carcinoom, melanoom en lymfoom). Individuele immunohistochemische kleuringen zijn echter zelden tumorspecifiek;[6] zo wordt cytokeratine, vanuit een historisch oogpunt kenmerkend voor epitheliale tumoren, ook in een verscheidenheid van sarcomen tot expressie gebracht.

Aan de hand van de morfologisch gestelde differentiaaldiagnose kiest men voor een panel van verschillende antistoffen. Daarmee wordt een immunohistochemisch expressieprofiel verkregen dat de basis kan vormen voor een diagnostisch oordeel.

Voorbeeld. Hoe immunohistochemisch onderzoek inzicht kan geven in de histogenese van een neoplasie, blijkt bijvoorbeeld bij gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST's). Met dit onderzoek heeft men de cel-van-herkomst in GIST's kunnen ontmaskeren en het onderscheid met myogene tumoren kunnen maken.[8 9] Detectie van CD117 (een eiwit dat wordt gecodeerd door het *c-kit*-gen), een membraanantigen normaal aanwezig in de interstitiële cellen van Cajal (de 'pacemaker-cel' van

de tractus digestivus), wordt tot expressie gebracht in de meeste (80-100%) GIST's door activerende mutaties in het *c-kit*-gen. Leiomyosarcomen, tumoren met gladde-spierdifferentiatie, zijn negatief voor CD117. Dit onderscheid is van klinisch belang omdat de tumoren verschillen in klinisch beloop en therapeutische opties.[10]

De bevindingen van immunohistochemisch onderzoek mogen geen eigen leven gaan leiden; men dient ze te interpreteren in de context van de oorspronkelijke morfologische waardering en de klinische gegevens.

TUMORCLASSIFICATIE DOOR MOLECULAIR-BIOLOGISCH ONDERZOEK

Door ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire biologie zijn er steeds meer technieken beschikbaar om de genetische veranderingen te bestuderen die een rol spelen in de oncogenese. Men gaat er in de ziektekunde van uit dat die genetische kenmerken fundamenteler zijn dan de morfologische en daardoor een juistere basis vormen voor de classificatie. Met (cyto)genetisch onderzoek kan men chromosoompatronen in tumorcellen bekijken en worden structurele en numerieke afwijkingen detecteerbaar. Op moleculair niveau kunnen deze veranderingen nauwkeuriger worden geanalyseerd met 'reverse'-transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR), DNA-sequentieanalyse en fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH). Deze kennis wordt steeds meer benut bij de diagnostiek.[5] Zo heeft men in een aantal sarcomen tumorspecifieke genetische veranderingen gevonden (tabel 2). Voor cytogenetisch onderzoek moet vers tumorweefsel in kweek worden gebracht. De meeste moleculair-biologische technieken zijn uit te voeren op vers ingevroren weefsel. Met formaline gefixeerd weefsel is niet goed toegankelijk voor deze technieken.

TABEL 2. Tumorspecifieke genetische veranderingen in mesenchymale gezwellen (sarcomen)

tumor	*cytogenetische verandering*
Ewing-sarcoom/primitieve neuro-ectodermale tumor	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12)
alveolair rabdomyosarcoom	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)
myxoïd/rondcellig liposarcoom	t(12;16)(q13;q11) t(12;22)(q13;q11-12)
'desmoplastic small round cell tumour'	t(11;22)(p13;q12)
synoviosarcoom	t(X;18)(p11;q11)
'clear cell'-sarcoom	t(12;22)(q13;q12)
extraskeletaal myxoïd chondrosarcoom	t(9;22)(q22;q12)
dermatofibrosarcoma protuberans/reuscel-fibroblastoom	t(17;22)(q22;q13)
infantiel fibrosarcoom	t(12;15)(p13;q25)
atypisch lipoom/goed gedifferentieerd liposarcoom/gedediffe-rentieerd liposarcoom	ringchromosoom 12q13-15
spoelcellig/pleomorf lipoom	monosomie 16, veranderingen op 13q en 16q

Cytogenetica en het morfologisch spectrum. Tumoranalyse op cytogenetisch niveau heeft veel nieuwe inzichten opgeleverd over het al eerder genoemde morfologisch spectrum binnen bepaalde tumorgroepen. Van een aantal tumoren die voorheen werden beschouwd als aparte entiteiten op basis van (ver) uiteenlopende morfologische kenmerken, is het nu duidelijk dat ze specifieke cytogenetische veranderingen delen en derhalve beschouwd moeten worden als onderdeel van één morfologisch spectrum en niet als verschillende entiteiten. Dat geldt bijvoorbeeld voor het myxoïde en het rondcellige liposarcoom (zie tabel 1).[11] Deze cytogenetische gegevens worden ook morfologisch gesteund door de observatie, in een aantal gevallen, van één tumor die beide componenten bevat.

Cytogenetica en prognostiek. Variaties op moleculair-biologisch niveau binnen de tumorspecifieke genetische translocaties zijn waarschijnlijk ook van prognostisch belang; in zowel het Ewing-sarcoom als het synoviosarcoom blijkt dat verschillen in het translocatiebreukpunt mogelijk een invloed hebben op het klinische beloop.[12 13]

TUMORGRADERING

Gradering van maligne wekedelentumoren is ontstaan uit de noodzaak om onderscheid te maken tussen tumoren met een goede en die met een slechte prognose. In een optimaal graderingssysteem vallen zeer weinig tumoren in de 'intermediaire' groep, waarover men geen uitspraak kan doen. Er is een aantal graderingssystemen in gebruik, waarvan het gangbaarste afkomstig is van de Franse sarcomenwerkgroep.[14] De gradering berust op een optelsom. De basis van het systeem wordt gevormd door een aantal morfologisch beoordeelbare parameters, te weten de mate van tumordifferentiatie ('goed' tot 'slecht/ongedifferentieerd'), de af- of aanwezigheid van necrose, en de mate van mitoseactiviteit.[15] Het kenmerk 'differentiatie' van een sarcoom bij de tumorgradering is de mate waarin de tumor het preëxistente weefsel van herkomst nabootst. Deze verschillende parameters worden gekwantificeerd en krijgen een score die de tumorgraad bepaalt: 'laag', 'intermediair' of 'hoog'.

Toch is het nut van graderen controversieel en histopathologische typering blijft de betrouwbaarste prognostische variabele. Desalniettemin kan gradering klinisch nuttig zijn bij sarcomen met een zeer variabel klinisch beloop, bij nieuwere sarcoomentiteiten waarvan het biologisch gedrag nog niet goed bekend is, en bij sarcomen die moeilijk te classificeren zijn.

VEROUDERDE DIAGNOSEN

Vanuit het verleden is een aantal diagnosetermen in gebruik die, gelet op onze toenemende kennis, als verouderd moeten worden beschouwd. Dat betreft het hemangiopericytoom, het maligne fibreus histiocytoom en het spectrum van myxoïde tumoren.

Hemangiopericytoom. De term 'hemangiopericytoom' was oorspronkelijk bestemd voor een myopericytaire afwijking gekenmerkt door een opvallend herten-

gewei-achtig vertakkend vaatpatroon.[16] Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat er een aantal andere benigne en maligne mesenchymale tumoren is met een soortgelijk vaatpatroon, waarbij een juiste typering alleen mogelijk is gebaseerd op overige morfologische kenmerken en aanvullende technieken (tabel 3).[17] Derhalve blijkt de diagnose 'hemangiopericytoom' niet meer verantwoord, behalve, per exclusionem, voor een zeer beperkte groep tumoren die in de neusholten en in de meningen aanwezig zijn.[17]

Maligne fibreus histiocytoom. De term 'maligne fibreus histiocytoom' kan men het best beschouwen als een algemene verzamelnaam die (onjuist) gebruikt wordt voor de benoeming van (vaak) hooggradige tumoren met opvallende kernpleiomorfie die niet makkelijk met de huidige technieken nader te classificeren zijn.[7] In werkelijkheid (en uit onze eigen ervaring) blijkt dat het, met zorgvuldig gebruik van immunohistochemisch onderzoek en gespecialiseerde technieken, een zeer heterogene groep tumoren betreft waaronder primaire en gemetastaseerde carcinomen, melanomen en pleiomorfe sarcomen (zoals pleiomorf liposarcoom, pleiomorf leiomyosarcoom en pleiomorf rabdomyosarcoom).[7] Bij de tumoren die met de huidige technieken niet nader te classificeren zijn, is de diagnoseterm '(hooggradig) sarcoom, niet nader te specificeren' te prefereren boven de in dit verband nietszeggende term 'maligne fibreus histiocytoom', mede gelet op het ontbreken van enige histiocytaire differentiatie in deze tumoren.

Het spectrum van myxoïde tumoren. Het is nu duidelijk dat naast de historisch bekende myxoïde tumoren ook veel andere tumoren sterke myxoïde veranderingen kunnen tonen, hetgeen de diagnostiek op biopsiemateriaal vaak bemoeilijkt. Het myxoïde karakter kan de tumorspecifieke architecturale en cytologische morfologie beïnvloeden, waardoor aanvullend immunohistochemisch onderzoek vaak nodig is voor betrouwbare tumorclassificatie.[18] In de nieuwe WHO-classificatie zijn dan ook de diagnostische criteria voor deze categorie tumoren sterk aangescherpt.[3]

KLINISCHE KENMERKEN BEÏNVLOEDEN DE MORFOLOGISCHE DIAGNOSE

De klinische kenmerken tumorafmeting, -lokalisatie en -diepte vormen belangrijke informatie voor tumorclassificatie, vooral bij de lipomateuze tumoren, maar ook bij andere tumorentiteiten. Het cutaan/dermaal gelegen leiomyosarcoom wordt gekenmerkt door lokale recidivering met een uiterst geringe kans op metastasering, terwijl de dieper gelegen leiomyosarcomen (subcutaan en dieper) een duidelijke metastaseringspotentie hebben.[19] Wat de tumorafmeting betreft: een 'lipoom' met een diameter groter dan 8-10 cm is per definitie verdacht voor een atypische lipomateuze tumor. Er bestaat veel verwarring in de kliniek over de termen 'atypische lipomateuze tumor' en 'goed gedifferentieerd liposarcoom'. Omdat goed gedifferentieerde liposarcomen niet metastaseren en, na resectie met vrije marges, zelden recidiveren, heeft men in internationaal verband gekozen voor de term 'atypische lipomateuze tumor' bij een lokalisatie buiten het retroperitoneum (onafhankelijk van de tumordiepte) waar een ruime resectie regelmatig mogelijk is. Bij een locatie in het retroperitoneum is een ruime resectie zelden mogelijk en is er een grote kans op een lokaal recidief gepaard met een kans op progressie met metastaseringspotentie; in die situaties heeft men gekozen voor de term 'goed gedifferentieerd liposarcoom'.[11]

TABEL 3. Wekedelengezwellen met een vertakkend vaatpatroon (hemangiopericytoomachtig)

dermatofibroom/benigne fibreus histiocytoom
synoviosarcoom
solitaire fibreuze tumor
mesenchymaal chondrosarcoom
myofibroom

CONCLUSIE

Classificatie van mesenchymale tumoren blijft een dynamisch proces onderhavig aan veranderingen, gedreven door nieuwe inzichten op morfologisch, immunohistochemisch en (cyto)genetisch niveau. Dit zorgt voor een verscherping en een verbetering van de bestaande histologische classificatiesystemen, de identificatie van nieuwe entiteiten en een beter begrip van tumorhistogenese.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: prof.dr.P.C.W.Hogendoorn ontvangt financiële ondersteuning voor zijn onderzoek van het Koningin Wilhelmina Fonds en van de Stichting Optimix voor zuiver wetenschappelijk onderzoek.

ABSTRACT

New insights in the classification of soft tissue tumours

– Soft tissue tumours are rare and form some of the most difficult pathological subjects in medicine.

– The diagnosis of a soft tissue tumour goes hand-in-hand with a number of clinically relevant questions related to the therapy and prognosis (what is the classifying diagnosis?, is the proliferation reactive or neoplastic?; in the case of neoplasia: is it benign or malignant?, what is the grade of malignancy?, what is the expected clinical course?).

– Due to new insights in tumour diversity at a morphologic level, developments in immunohistochemistry and increasing (cyto)genetic knowledge about tumour-specific abnormalities, the known histological groups of tumours have been better characterised at the clinicopathological level, new tumour entities have been defined, old terms have been abandoned and a better understanding of tumour histogenesis has been established.

LITERATUUR

1 Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, Hendrickson MA, Sibley RK. Fibrous and myofibroblastic tumors. Tumors of the soft tissues. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 2001. p. 52-5.

2 Weiss SW, Goldblum JR. Soft tissue tumors. 4th ed. St. Louis, Mo.: Mosby; 2001.

3 Fletcher CDM, Unni K, Mertens K, editors. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. 3rd ed. Lyon: IARCPress; 2002.

4 Bovée JVMG, Hogendoorn PCW. Moleculair-biologische diagnostiek bij tumoren van het steun- en bewegingsapparaat. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:2557-62.
5 Graadt van Roggen JF, Bovée JVMG, Morreau J, Hogendoorn PCW. Diagnostic and prognostic implications of the unfolding molecular biology of bone and soft tissue tumours. J Clin Pathol 1999;52:481-9.
6 Brooks JSJ. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of soft tissue tumors. In: Weiss SW, Brooks JSJ, editors. Soft tissue tumors. Baltimore, Md.: Williams & Wilkins; 1996. p. 65-128.
7 Fletcher CDM. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. Am J Surg Pathol 1992;16:213-28.
8 Graadt van Roggen JF, Velthuysen MLF van, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. J Clin Pathol 2001;54:96-102.
9 Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998;152:1259-69.
10 Chan JKC. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT), implication of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? Adv Anat Pathol 1999;6:19-40.
11 Dei Tos AP. Lipomatous tumours. Curr Diagn Pathol 2001;7:8-16.
12 de Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. J Clin Oncol 1998;16:1248-55.
13 Kawai A, Woodruff J, Healey JH, Brennan MF, Antonescu CR, Ladanyi M. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. N Engl J Med 1998;338:153-60.
14 Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1997;15:350-62.
15 Graadt van Roggen JF. The histopathological grading of soft tissue tumours: current concepts. Curr Diagn Pathol 2001;7:1-7.
16 Stout AP, Murray MR. Hemangiopericytoma. A vascular neoplasm featuring Zimmermann's pericytes. Ann Surg 1942;116:26-33.
17 Fletcher CDM. Haemangiopericytoma – a dying breed? Reappraisal of an 'entity' and its variants: a hypothesis. Curr Diagn Pathol 1994;1:19-23.
18 Graadt van Roggen JF, Hogendoorn PCW, Fletcher CDM. Myxoid tumours of soft tissue. Histopathology 1999;35:291-312.
19 Kaddu S, Beham A, Cerroni L, Humer-Fuchs U, Salmhofer W, Kerl H, et al. Cutaneous leiomyosarcoma. Am J Surg Pathol 1997;21:979-87.

Aanvaard op 1 augustus 2002

Redactionele kanttekeningen

'Diagnose in beeld'; inzending weer mogelijk

In januari zag de hoofdredactie zich gedwongen de beoordeling van inzendingen voor de rubriek 'Diagnose in beeld' tijdelijk stop te zetten door de grote voorraad die op dat moment was opgebouwd (2002:22). Inmiddels is deze voorraad zo ver geslonken dat nieuwe bijdragen weer welkom zijn.

Het zal de lezers niet ontgaan zijn dat de aard van de bijdragen in de afgelopen 2 jaar geëvolueerd is. Daarom wijzen wij degenen die van plan zijn een manuscript voor deze rubriek aan te bieden op enkele voorwaarden waaraan de bijdragen in de ogen van de hoofdredactie dienen te voldoen (naast de algemene instructies voor auteurs zoals deze voorin elk tijdschriftnummer genoemd worden):

– Het belangrijkste van een bijdrage voor 'Diagnose in beeld' is de figuur (maximaal 2 figuren); die vormt een didactische weergave van een medisch onderwerp. Bij voorkeur gaat het niet om extreme of buitenissige afwijkingen waarbij de kans bestaat dat patiënten tot bezienswaardigheid worden gereduceerd. Voor de beoordeling door de hoofdredactie volstaat een print (in viervoud) en daarnaast is voor de drukkerij een origineel nodig: een foto of een dia, of een digitaal bestand dat een plaatje oplevert met een resolutie van minimaal 300 'dots per inch' (dpi) (= 120 pixels/cm) en een kortste zijde van 81 mm. Als bestandsformaat voldoen 'tag(ged) image file format' (.tiff), bitmap (.bmp) en 'joint photographic experts group' (.jpg).
– Afbeeldingen zijn voorzien van een informatief onderschrift.
– De bijdrage kan in zijn geheel op één pagina worden afgedrukt; dit betekent dat de tekst bestaat uit maximaal 300 woorden (inclusief een Engelse samenvatting van ten hoogste 2 zinnen).
– De bijdrage bevat geen literatuurverwijzingen.
– De bijdrage heeft hoogstens 2 auteurs.
– Radiologische afbeeldingen of pathologiebeelden zijn beoordeeld door een deskundige. Deze kan eventueel genoemd worden in een verantwoordingsnoot. Bovendien zijn geen letters, cijfers of symbolen aangebracht op dergelijke afbeeldingen; ze gaan vergezeld van een eenvoudige schets of overtrektekening waarop de verschillende zichtbare structuren worden verklaard.

Met belangstelling zien wij uw bijdragen tegemoet.