

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23992>

Please be advised that this information was generated on 2019-06-18 and may be subject to change.

- 7 Bijlsma F. Sterfte onder jonge mensen: oorzaken en achtergronden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:2439-43.
- 8 Driscoll DJ. Cardiovascular evaluation of the child and adolescent before participation in sports. *Mayo Clin Proc* 1985;60:867-73.
- 9 Raymond JR, Berg EK van den, Knapp MJ. Nontraumatic pre-hospital sudden death in young adults. *Arch Intern Med* 1988;148:303-8.
- 10 Maron BJ, Poliac LC, Kaplan JA, et al. Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sports activities. *New Engl J Med* 1995;333:337-41.
- 11 GGD Groningen Stad en Ommelanden. Een gezonde jeugd in het jaar 2000. Beleidsnota preventieve gezondheidszorg voor jeugdigen. Groningen: GGD GSO, 1993.
- 12 Kramer MR, Drori Y, Lev B. Sudden death in young soldiers: high incidence of syncope prior to death. *Chest* 1988;93:345-7.
- 13 Gillette PC, Garson A. Sudden cardiac death in the pediatric population. *Circulation* 1992;85,suppl 1:64-6.
- 14 Wren C. Arrhythmias in children: the influence of exercise and the role of exercise testing. *Br Heart J* 1987;8,suppl D:25-8.
- 15 The analysis of symptoms and signs. In: Macleod J, Munro JF, eds. *Clinical examination*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986:30-53.
- 16 Wellens HJJ, Lemery R, Smeets JL, et al. Sudden arrhythmic death without overt heart disease. *Circulation* 1992;85,suppl 1:92-7.
- 17 Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis, and other myopericardial diseases and mitral valve prolaps. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:s261-6.
- 18 Davies MJ, Krikler DM. Genetic investigation and counselling of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72:99-101.
- 19 Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, et al. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980;62:218-29.
- 20 Committee on Sports Medicine and Fitness. Cardiac dysrhythmias and sports. *Pediatrics* 1995;95:786-8.
- 21 Committee on Sports Medicine and Fitness. Mitral valve prolaps and athletic participation in children and adolescents. *Pediatrics* 1995;95:789-90.
- 22 Benson DW, Benditt DG, Anderson RW, et al. Cardiac arrest in young, ostensibly healthy patients; clinical, hemodynamic, and elektrophysiologic findings. *Am J Cardiol* 1983;52:65-9.

Aanvaard 25 maart 1996.

Het alveolaire rhabdomyosarcoom met leukemische presentatie

R.J.H. ENSINK, G.A.M. DE VAAN EN E.R. VAN WERING

SAMENVATTING

In de periode 1985-1993 werden bij de Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK) vier kinderen met een alveolair rhabdomyosarcoom aangemeld bij wie klinisch en op grond van beenmergaspiraties een acute lymfatische leukemie (ALL) of acute niet lymfatische leukemie (ANLL) werd vermoed. In alle beenmergaspiraten waren naast losliggende cellen ook sterk periodic acid Schiff (PAS) positieve cellen in groepjes aanwezig en was er sprake van erytrofagocytose. De cohesief gelegen cellen zonder de voor leukemie kenmerkende markerexpressie met immunologisch onderzoek maakte de diagnose acute leukemie onwaarschijnlijk. Verder onderzoek wees uit dat het hier een gemetastaseerd rhabdomyosarcoom betrof. Eenmaal primair uit het ovarium en eenmaal uit het retroperitoneum afkomstig. Bij twee patiënten werd de diagnose histologisch bevestigd maar bleef de primaire lokalisatie onduidelijk. Bij één kind leverde de karakteristieke translocatie t(2;13)(q37;q14) de diagnose. Het recidief was bij 3 kinderen meningeaal gelokaliseerd. De overlevingsduur na diagnose varieerde tussen 11 en 19 maanden.

SUMMARY

During the period 1985 to 1993 bone marrow aspirates from four children with alveolar rhabdomyosarcoma were sent to the Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG). There was a suspicion of acute lymphatic leukemia (ALL) or acute non lymphatic leukemia (ANLL) in these children. (DCLSG) findings showed in all bone marrow aspirates single cells and cells in a syncytial structure that stained strong-

ly positive for periodic acid Schiff (PAS). Erythrophagocytosis was present as well. Absence of distinctive marker expression for leukemia in these clustered cells made diagnosis of acute leukemia very unlikely. In a later stage the abnormal bone marrow cells proved to be metastatic to an alveolar rhabdomyosarcoma. In one child originating from the ovary and in one from the retroperitoneal space. In two children the diagnosis was histologically proven. However the site of the primary has remained uncertain. One child was diagnosed having the typical translocation of the alveolar rhabdomyosarcoma t(2;13)(q37;q14). In three children the recurrence was localised in the meninges. The survival time after diagnosis varied between 11 and 19 months.

INLEIDING

Metastasering van tumoren zonder dat de primaire lokalisatie bekend is, treedt voornamelijk op bij volwassenen en betreft meestal adenocarcinomen of ongedifferentieerde carcinomen.^{1,2} Wanneer metastasering naar het beenmerg optreedt en de primaire lokalisatie verborgen of zeer klein is, kan de presentatie door massale beenmergverdringing doen denken aan leukemie. Bij de Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen (SNWLK) te Den Haag werden in de periode 1985-1993 vier kinderen aangemeld met verdenking op leukemie of een lymfoproliferatief proces, bij wie bij nader onderzoek bleek dat de massale beenmerginvasie berustte op metastasering van een alveolair rhabdomyosarcoom, een zeldzame tumor op de

Tabel I:

	Uitgebreidheid bij diagnose	Waarschijnlijkheidsdiagnose	Chromosomaal onderzoek beenmergmetastase	Definitieve diagnose	Primaire lokalisatie	Overlevingsduur na diagnose
Patiënt A	beenmerg pancreas nier links retroperitoneum	1. metastase proces elders 2. leukemie	(t2;13)(q37;q14)	alveolair rabdomyosarcoom (translocatie)	retroperitoneum linker nier? bijnier? pancreas? ovarium?	14 maanden
Patiënt B	beenmerg ovarium jejunum; ileum	1. metastase proces elders 2. leukemie	46 XX	alveolair rabdomyosarcoom (laparotomie)		19 maanden
Patiënt C	beenmerg wervel Th ₁₂ -L ₅	1. leukemie 2. rabdomyosarcoom	geen bruikbare mitosen	alveolair rabdomyosarcoom (wervelbipt)	paravertebrale regio thoracolumbale wervels?	12 maanden
Patiënt D	beenmerg ing. klier rechts tibia rechts enkel rechts humerus rechts	1. m. Werlhof 2. leukemie 3. Ewing-sarcoom 4. rabdomyosarcoom	niet verricht	gemengdcellig rabdomyosarcoom (bipt)	rechter boven? rechter onderbeen?	11 maanden

kinderleeftijd met karakteristieke klinische en diagnostische kenmerken.

In dit artikel worden de wijze van presentatie, en enkele kenmerken van het rabdomyosarcoom en de metastasering ervan beschreven. Ook komen de differentiaaldiagnostische criteria ter sprake die het onderscheid mogelijk maken tussen een beenmergmetastase van een solide tumor en een primair in het beenmerg ontstaan proces.

PATIËNTEN EN METHODEN

Van vier bij de SNWLK aangemelde patiënten werden gegevens achterhaald betreffende de uitgebreidheid van het proces bij diagnose, de waarschijnlijkheidsdiagnose, het chromosomaal onderzoek van de beenmergcellen, de definitieve diagnose, de mogelijke primaire lokalisatie en de overlevingsduur na diagnose (tabel I)

PATIËNTENBESCHRIJVINGEN

Patiënt A, een voorheen gezond 15-jarig meisje, werd verwezen naar de kinderarts wegens progressieve rugpijn, buikpijn en extreme vermoeidheid. Anorexie en een gewichtsverlies van 10 kg bestonden sinds twee maanden. Een extreme kloppijn over de lumbale wervelkolom maakte onderzoek in staande houding onmogelijk. In de mond vielen uitgebreide afteuze laesies op. Milt en lever waren niet vergroot. Evenmin werden weke-delenzwellingen en lymfekliervergrotingen vastgesteld. Laboratoriumonderzoek bij opname liet geen tekenen van een anemie zien, het aantal leukocyten was $6,1 \cdot 10^9/l$ met normale differentiatie, trombocyten waren verlaagd ($107 \cdot 10^9/l$) het uraat ($0,73 \text{ mmol/l}$) en lactaatdehydrogenase (LDH) (7651 E/l) waren fors verhoogd. Daar de diagnose acute leukemie werd overwogen werden beenmerg- en bloeduitstrijkjes naar het laboratoriu-

um van de SNWLK gestuurd: beenmergaspiratie liet een zeer celrijk beenmerg zien met in groepjes gelegen blastaire cellen en erytrofagocytose. De jonge onrijpe cellen (88%) met veel cytoplasma waarin vacuolen, reageerden sterk positief met de periodic acid schiff (PAS) en zure fosfatasekleuring. Bij immunofenotypering bleek met de bij acute leukemie gebruikelijke B- en T-cel-markers geen afwijkende populatie aantoonbaar. De terminaal deoxynucleotidyl transferase (TdT) was negatief. De computer tomogram (CT) scan toonde een klein, solide proces gelokaliseerd in het retroperitoneum achter de linker nier verbonden met bijnier en pancreas. Na opname daalden de trombocyten door optredende intravasale stolling. Een diagnostische laparotomie kon daarom niet worden uitgevoerd. Chromosomaal onderzoek van de beenmergmetastasen liet de karakteristieke translocatie $t(2;13)(q37;q14)$ zien van het rabdomyosarcoom van het alveolaire type.³ Patiënte werd behandeld met combinatiechemotherapie volgens het vigerende protocol; dit resulteerde in een volledige remissie zoals kon worden bevestigd door middel van CT-scan en beenmergonderzoek. Drie maanden na afsluiting van de chemotherapie trad een lokaal recidief met opnieuw beenmergmetastasen op. In de liquor werden geen maligne cellen gevonden. In overleg met patiënt en haar ouders werd van verdere behandeling afgezien. Zij overleed thuis, waarschijnlijk door een acute bloeding in de tumor; obductie werd niet verricht.

Patiënt B, een 14-jarig meisje, werd doorverwezen wegens een sinds 4 weken bestaande progressief toegenomen hoofdpijn, extreme vermoeidheid en gewichtverlies. Sinds 2 weken bestond in epigastrio gelokaliseerde buikpijn. Er was een ptosis rechts met hemorragisch papiloedeem in fundo. Onderhuids en los van de onderlaag bevonden zich twee zwellingen op de schedel. Er werden geen weke-delenzwellingen elders gevonden. Lever en milt waren niet vergroot en pathologische lymfeklieren waren afwezig. Laboratoriumonderzoek liet bij opname op de kinderafdeling een anemie (hemoglobine $4,2 \text{ mmol/l}$) zien met een links verschuiving in het perifere bloedbeeld met normoblasten (14%) en een

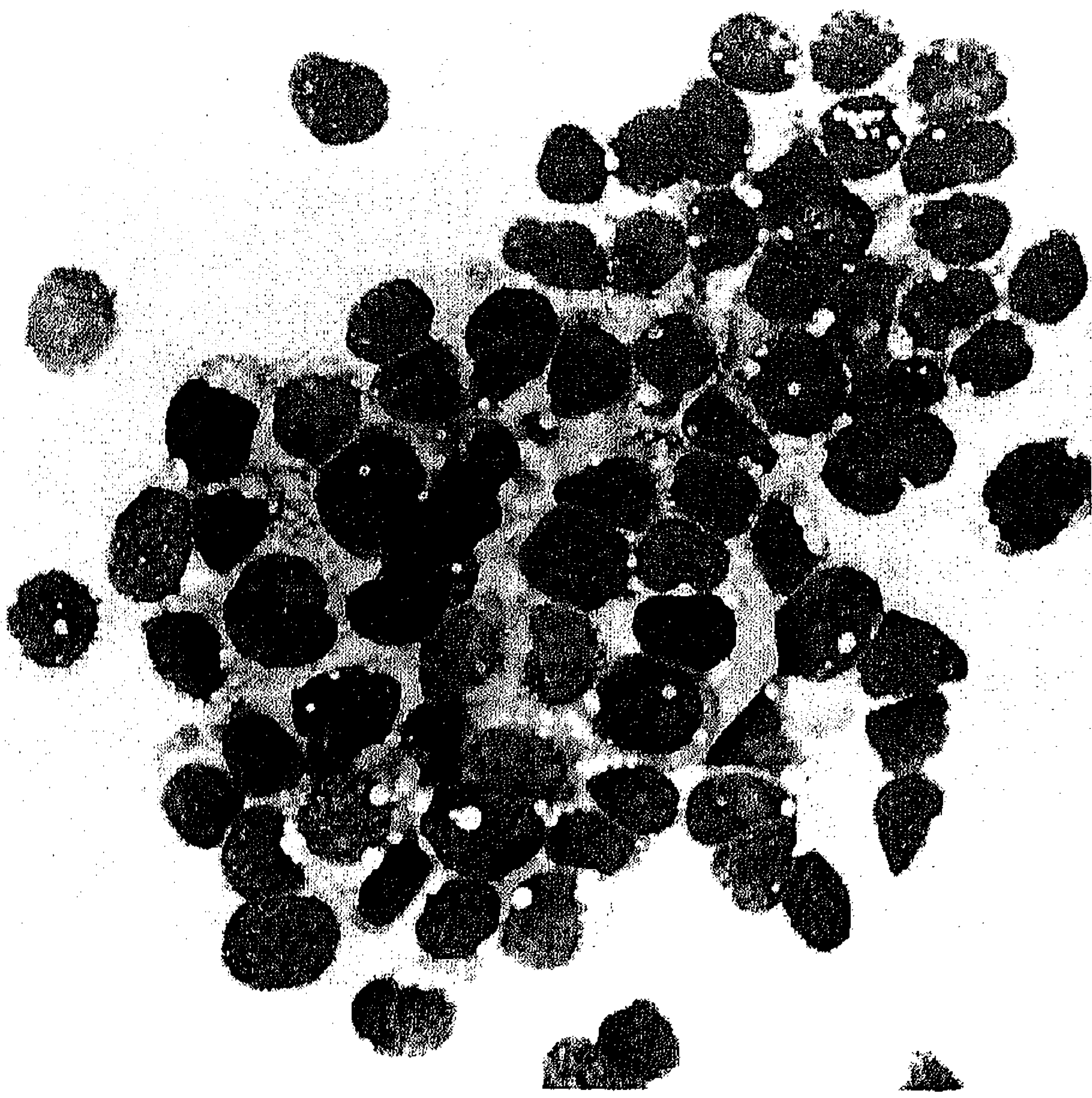


Fig. 1. Beenmerg crista iliaca rechts. Patiënt B; monotoon impo-
nend blastenbeeld; bestaande uit grote rondovale blasten die in cel-
groepjes gelegen zijn. Het cytoplasma is enigszins opgeblazen met
meerdere vacuolen (kleuring volgens May-Giemsa-Grünwald).

laag trombocyten aantal ($58 \cdot 10^9/l$). Het uraat was matig ($0,51 \text{ mmol/l}$), het LDH fors verhoogd (1544 E/l). Het beenmerguitstrijkje onder verdenking van een acute leukemie naar de SNWLK verstuurd, liet een monotoon beeld zien van grote in groepjes gelegen onrijpe cellen (80%) met een sterk basofiel cytoplasma waarin vacuolen (fig. 1). Wel werd een positieve reactie met PAS en zure fosfatasekleuring gevonden, maar met B- en T-cel-markers en TdT, werd immunologisch geen aanwijzing gevonden voor een afwijkende populatie. De voor een rhabdomyosarcoom karakteristieke translocatie werd niet gevonden. De liquor cerebrospinalis was bij het eerste onderzoek geheel normaal. De CT-scan liet geen hersenlokalisatie zien. Echografie en een CT-scan van het abdomen lieten een proces zien dat uitging van het rechter ovarium. Een diagnostische laparoscopie bevestigde dit. Tevens waren er meerdere lokalisaties op het peritoneum van het jejunum en ileum. De bipten hiervan lieten het beeld zien van een alveolair rhabdomyosarcoom. De twee zwellingen op het schedeldak bestonden uit vetweefsel. Patiënte werd protocollair met chemotherapie behandeld. Na 5 kuren bleek uit relaparotomie en aanvullend onderzoek dat complete remissie was bereikt. De protocollaire kuren werden afgewisseld met kuren cisplatine en adriamycine wegens neiging tot hypofosfatemie. Vier maanden na de laatste kuur trad progressief toenemend hoofdpijn op met dubbelbeelden; er was sprake van protrusie van het linker oog. De liquor cerebrospinalis bevatte metastasen van het alveolaire rhabdomyosarcoom. De CT liet een forse hydrocephalus internus zien met intra-orbitaal een proces ter hoogte van de linker m.rectus lateralis. Patiënte kreeg methotrexat en cytosar via een Omayo-drain gecombineerd met craniospinale bestraling. Zij overleed thuis, 19 maanden na het starten van de behandeling.

Patiënt C, een meisje van 9 jaar, werd verwezen naar de orthopedisch chirurg wegens progressie van pijn in de onder-
rug en benen ontstaan na een val. Radiologisch onderzoek suggereerde een oude fractuur van de tweede lendewervel. Ondanks conservatieve behandeling met een gipskorset bleven klachten bestaan. De kinderarts werd in consult geroepen omdat patiënte frequente koortsprijden had, progressief moe werd en regelmatig collabeerde. Deze zag een zeer bleek meisje met paravertebrale drukpijn langs de gehele lumbale wervelkolom. Op de rechterhandrug was een fluctuerende zwelling verbonden met een pees aanwezig. Andere weke-delenzwellingen waren afwezig; lever en milt waren niet vergroot. Aanvullend onderzoek toonde bij opname een anemie (Hb $5,8 \text{ mmol/l}$) met linksverschuiving in het perifere bloedbeeld en normaal aantal trombocyten ($253 \cdot 10^9/l$), calcium ($2,64 \text{ mmol/l}$), uraat ($0,42 \text{ mmol/l}$) en LDH (655 E/l) waren verhoogd. Het beenmerguitstrijkje ter uitsluiting van de diagnose leukemie naar de SNWLK verzonden liet een zeer celrijk beeld zien met groepjes blastaire cellen (92%) en erytrofagocytose. De onrijpe cellen reageerden positief met de PAS-kleuring. Er werd geen afwijkende B- of T-cel populatie gevonden. Bij chromosomaal onderzoek werden geen beoordeelbare mitosen gevonden. Radiologisch onderzoek liet nu ingezakte wervellichamen zien van de 12e thoracale tot de 5e lumbale wervel. Op een biopt uit één van deze wervellichamen werd de diagnose alveolair rhabdomyosarcoom gesteld; chromosomaal onderzoek werd niet verricht. Patiënte werd met succes symptomatisch behandeld voor de ontstane hypercalciëmie en kreeg 9 cyclische kuren chemotherapie. Na de 4e cyclus ontwikkelde zij een gegeneraliseerd insult. De CT-scan liet geen ruimte-innemend proces zien. De liquor cerebrospinalis bevatte metastasen van het rhabdomyosarcoom. Zij overleed 12 maanden na het starten van de behandeling.

Patiënt D, een jongen van 5 jaar, werd verwezen wegens verdenking op een acute idiopathische trombocytopenie; hij was sinds 2 weken hangerig en moe en had spontane subcutane bloedingen op de benen zonder voorafgaand trauma. Anemie was bij opname afwezig. Het leukocytenaantal was hoog ($23,7 \cdot 10^9/l$) met kernhoudende erytoblasten(9%) en lymfoblasten(3%) in het perifere bloedbeeld. Trombocyten waren fors verlaagd ($30 \cdot 10^9$); calcium ($2,38 \text{ mmol/l}$), uraat ($0,37 \text{ mmol/l}$) waren normaal; het LDH was verhoogd (3080 E/l). Het naar de SNWLK verzonden beenmerguitstrijkje toonde een normaal celrijk merg met nog tekenen van normale hemopoëse naast 36% onrijpe in groepjes gelegen cellen die soms nog aan elkaar leken te zitten met basofiel cytoplasma waarin vacuolen. PAS-positiviteit werd ook hierin gevonden. Immunologisch waren er geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van een leukemische populatie. De voor het rhabdomyosarcoom karakteristieke translocatie was afwezig. De liquor vertoonde geen afwijkingen. Op de vierde opnamedag greep patiënt vaak mis; enkele dagen later was er geen lichtperceptie meer in het linker oog en slechts een partiële lichtperceptie in het rechter oog. Meningeale prikkeling, liquor afwijkingen en intra-cerebrale lokalisatie van een mogelijk proces waren afwezig. Bij fundoscopie kon geen mogelijke oorzaak gevonden wor-

den voor de verminderde lichtperceptie. Na één week viel een groot, niet verschuifbaar lymfeklierpakket op in de rechterlies; door het blijvend lage aantal trombocyten werd aanvankelijk van biopsie uit dit klierpakket afgezien. Op een biopt uit een zwelling die twee weken na opname ontstond in de rechter kuit en doorliep tot de achillespees werd de diagnose alveolair rhabdomyosaroom gesteld. Het lymfeklierpakket bevatte metastasen van het alveolaire type. Patiënt werd protocollair behandeld. Tijdens de behandeling bleven de sterke bloedingsneiging en de verminderde visus bestaan. Tijdens de laatste kuur trad een intracerebrale bloeding op. Van voortzetting van de chemotherapie werd in overleg met de ouders afgezien. Hij overleed 11 maanden na de diagnose.

DISCUSSIE

Het rhabdomyosaroom is het meest voorkomende weke-delensaroom bij kinderen; weke-delentumoren omvatten 8% van de gevallen van kanker op de kinderleeftijd.² De incidentie is 4,3 per 1.000.000 kinderen jonger dan 15 jaar.² Er zijn twee incidentiepieken: één in de leeftijdsgroep 2-5 jaar en een tweede bij adolescenten. De primaire lokalisatie is zeer heterogeen: orbita, hals en nek, parameningeaal gebied, tractus urogenitalis, ledematen en rompspieren zijn het meest aangedaan.^{2,4}

Histologisch worden vier typen onderscheiden: het embryonale en botryoïde type, die zich vooral op de vroege kinderleeftijd presenteren en de meer gedifferentieerde pleiomorfe en alveolaire typen vooral bij oudere kinderen aanwezig. De belangrijkste prognostische parameters zijn de lokalisatie en het uitbreidingsstadium bij diagnose en de histologie van de tumor. Vooral bij tumoren van de orbita zijn goede overlevingskansen beschreven. Mogelijk draagt hier toe bij dat de afwijking reeds in een vroeg stadium kan worden herkend en behandeld.

Het alveolaire type heeft de slechtste prognose. De 3 jaars overleving is ongeacht lokalisatie 55%.^{2,4,5} Metastasing komt bij het alveolaire type veel vaker voor.^{6,7} Beenmergmetastasen bestaan vaak al bij presentatie, de opgegeven frequentie varieert van 6%⁷ tot 16%.⁸ Lokalisatie in het beenmerg zonder bekende primaire lokalisatie is in de literatuur voornamelijk beschreven in de vorm van casuïstiek.⁹⁻¹⁷ Etcubanas et al. beschrijven dat 4% van de kinderen met een rhabdomyosaroom een onbekende primaire lokalisatie bij diagnose heeft. Combinatie van beenmerg en botuitzaaiing waren hierbij kenmerkend. Verwarring met een acute leukemie was frequent. In een hoog percentage waren erythrocyten in het cytoplasma aanwezig.⁹ Lokalisatie in het ovarium met hierboven beschreven kliniek is éénmalig beschreven.¹⁴

De klinische presentatie van de hier beschreven kin-

deren met een gemetastaseerd alveolair rhabdomyosaroom deed in eerste instantie denken aan een leukemie.¹⁸ Morfologisch deden de blastaire cellen soms denken aan een ALL FAB type L3 zoals beschreven bij een Burkitt-lymfoom. De sterk positieve PAS en de afwezigheid van B-cel-markerexpressie lieten deze diagnose echter niet toe. Ook een mogelijke histiocytose of monoblastenleukemie vanwege de soms schuimig lijkende gevacuoliseerde cellen en de erytrofagocytose werd verworpen mede op grond van de afwezigheid van de daarvoor kenmerkende cytochemische kleuringen. De afwezigheid tenslotte van immunologische markerexpressie passend bij leukemie en de meer cohesief gelegen cellen in het beenmerg maakten de diagnose leukemie onwaarschijnlijk. Metastasing van een primair proces elders zoals bijv. het neuroblastoom, het Ewing-saroom of rhabdomyosaroom werd daarom meer waarschijnlijk geacht. Op de kinderleeftijd is met name van het neuroblastoom bekend dat daarbij beenmergmetastasen frequent voorkomen; het betreft meestal jongere kinderen met vaak een hoog percentage maligne (50-80%) cellen in het beenmerg.⁸ Daarbij zijn primaire lokalisatie en eventuele metastasen elders bij presentatie zeer omvangrijk. Ook is de morfologie van neuroblastoommetastasen anders en kleuren de cellen PAS-negatief. Een verhoogde uitscheiding van het vanillyl-amandelzuur (VMA) in de urine is een belangrijk diagnosticum voor het neuroblastoom. Onderscheid op morfologische gronden tussen het Ewing- en rhabdomyosaroom is moeilijk. Bij beiden is de PAS-kleuring positief.¹⁹

Bij het alveolaire rhabdomyosaroom is de karakteristieke translocatie $t(2;13)(q37;q14)$ bij 2/3 van de patiënten aanwezig en kan een hulpmiddel zijn in de diagnostiek.²⁰ De translocatie komt vaker voor bij oudere kinderen, bij een onbekende primaire lokalisatie met uitgebreide metastasing, en bij primaire lokalisaties in thorax, abdomen en pelvis.²⁰ De diagnose rhabdomyosaroom kan verder worden bevestigd door het met specifieke antilichamen aantonen van spierelementen als desmine en spier-specifiek actine. Gecombineerd met aantonen van 6 nm en 18 nm filamenten en Z-banden door elektronenmicroscopisch (EM) onderzoek is hierdoor de diagnostiek van de weke delen sarcomen bij kinderen sterk verbeterd.^{20,21}

Bovengenoemde methodieken zijn een enorme aanvulling op en verbetering van de klassieke lichtmicroscopie waardoor verwerping van de diagnose leukemie met veel meer zekerheid mogelijk is.

CONCLUSIE

Een rhabdomyosaroom kan soms door de massale beenmerginvasie met blastaire cellen verward worden

met het beeld van een acute leukemie. Ervaring in de beoordeling van dergelijke beenmerguitstrijkjes evenals de gestandaardiseerde diagnostiek met behulp van morfologie, cytochemie en immunofenotypering kan in dergelijke gevallen helpen de juiste diagnose te stellen.

Drs. R.J.H. Ensink, destijds co-assistent op de afd. kindergeneeskunde, thans arts-onderzoeker KNO, afd. KNO; dr. G.A.M. de Vaan, kinderhemato-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud, Nijmegen. Dr. G.A.M. de Vaan en dr. E.R. van Wering, Stichting Nederlandse Werkgroep Leukemie bij Kinderen. Correspondent: Drs. R.J.H. Ensink, arts, afd. KNO, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

De auteurs danken Prof.Dr. W.A.Kamps en Dr.J. de Kraker voor het beschikbaar stellen van de patiëntengegevens. Daarnaast zorgde de SNWLK voor patiënten gegevens en het beschikbaar stellen van patiënten materialen. Het bestuur van de SNWLK bestaat uit: W.A. Kamps (voorzitter), J.P.M. Bökkerink (secretaris), J.A.Rammeloo (penningmeester), M.C.A. Bruin, S.S.N de Graaf, K Hählen, F.A.E Nabben, M van Weel, A.J.P Veerman en R.S. Weening.

LITERATUUR

- 1 Holmes F, Fouts T. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 1970;26:816-20.
- 2 Ruymann FB. Rhabdomyosarcoma in children and adolescents; a review. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:621-54.
- 3 Douglass E, Valentine M, Etcubanas E, et al. A specific chromosomal abnormality in rhabdomyosarcoma. *Cytogenet Cell Gen* 1987;45:148-55.
- 4 Bale P, Parsons R, Stevens M. Diagnosis and Behavior of Juvenile Rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol* 1983;14:596-611.
- 5 Hays D, Newton W, Soule E, et al. Mortality among children with rhabdomyosarcoma of the alveolar histologic subtype. *J Pediatr Surg* 1983;118:412-7.
- 6 Beverly Raney R, Tefft M, Maurer M, et al. Disease patterns and survival rate in children with metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 1988;62:1257-66.
- 7 Ruymann B, Newton W, Abdelsalam H, et al. Bone marrow metastases at diagnosis in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1984;53:368-73.
- 8 Anner R, Drewinko B. Frequency and significance of bone marrow involvement by metastatic solid tumors. *Cancer* 1977;39:1337-44.
- 9 Etcubanas E, Peiper S, Stass S, et al. Rhabdomyosarcoma, presenting as a disseminated malignancy from an unknown site: a retrospective study of ten pediatric cases. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:39-44.
- 10 Almanaseer I, Pinzon Trujillo Y, Taxy J, et al. Systemic rhabdomyosarcoma with diffuse bone marrow involvement. *Am J Clin Pathol* 1984;12:349-53.
- 11 Castleman B, Mc Neely B. Case records of the Massachusetts general hospital. *N Eng J Med* 1972;286:205-12.
- 12 Serna J de la, Martinez M, Valdes M, et al. Rhabdomyosarcoma presenting with diffuse bone marrow involvement, hypercalcemia and renal failure. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:123-7.
- 13 Fitzmaurice R, Johnson P, Liu, J et al. Rhabdomyosarcoma presenting as 'acute leukemia'. *Histopathology* 1991;18:173-5.
- 14 Nuñez C, Abboud S, Lemon N, et al. Ovarian rhabdomyosarcoma presenting as leukemia. *Cancer* 1983;52:297-300.
- 15 Henderson D, Raven J, Pollard J, et al. Bone marrow metastases in disseminated alveolar rhabdomyosarcoma: case report with ultrastructural study and review. *Pathology* 1976;8:329-41.
- 16 Brichard B, Ninane J, Verellen C, et al. Disseminated alveolar rhabdomyosarcoma in a 9 year old boy disclosed by chromosomal translocation. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;8:215-9.
- 17 Olgun N, Irken G, Ören H, et al. Alveolar rhabdomyosarcoma in a child with diffuse bone marrow involvement and chromosomal translocation. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:385-7.
- 18 Waal FC de. Symptomatie en klinische diagnostiek bij acute leukemie. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1982;50:87-9.
- 19 Emerson C, Finkel H. Problem of tumor cell identification in the bone marrow. *Cancer* 1966;19:1527-33.
- 20 Douglass E, Shapiro D, Valentine M, et al. Alveolar rhabdomyosarcoma with the(2;13) translocation: Cytogenetic findings and clinicopathologic correlations. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:83-7.
- 21 Parham D, Webber B, Holt H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcoma and related neoplasms. *Cancer* 1991;67:3072-81.

Aanvaard 20 maart 1996.