

Das Rhabdomyosarkom

Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation, pathologische Anatomie und Prognose

H. Sulser

Institut für Pathologie der Universität Zürich (Direktion: Proff. Chr. Hedinger und J.R. Rüttner)

The Rhabdomyosarcoma with Regard to Age, Sex, Localization, Pathological Anatomy, and Prognosis

Summary. Forty-eight cases of rhabdomyosarcoma were studied and compared with regard to age, sex, localization, pathological findings and biological behaviour. There were 23 cases (48%) of pleomorphic, 11 cases (23%) of alveolar, 13 cases (27%) of embryonal, and one case (2%) of botryoid sarcoma. The pleomorphic type was found exclusively in adults and the botryoid and embryonal types exclusively in young children. Patients with the alveolar type average about 20 years of age.

Sex incidence was equal in the "juvenile" rhabdomyosarcomas; the pleomorphic type, however, affected men about twice as often as women.

Pleomorphic and alveolar rhabdomyosarcomas originate in striated muscle, the botryoid sarcoma from hollow viscera, while the embryonal type may occur anywhere in the body. Histologically, the pleomorphic type presents as a spindle-shaped to polymorphocellular sarcoma. In the other three types, embryonal rhabdomyoblasts in various stages of differentiation may be found side by side in the same tumor, giving it a variable appearance. The recognition of rhabdomyoblasts is imperative for the diagnosis, whereas the demonstration of cross striations under the light microscope is not, since it is successful in only one-third or so of tumors. For the remaining cases, the electron microscope may prove useful in establishing the diagnosis.

A tumor cell is said to be of skeletal muscle origin if it contains filaments of two different calibers, of which thick ones correspond to myosin and the thin ones to actin. They appear particularly well in cross-sections, where actin fibers, each between 60–80 Å in diameter are noted to be grouped hexagonally around a myosin filament, which measures 120–150 Å across.

Sonderdruckanforderungen an: PD Dr. H. Sulser, Institut für Pathologie, Schmelzbergstraße 12, CH-8091 Zürich, Schweiz

The number of filaments, their pattern (arrangement), and their length vary considerably from cell to cell.

The prognosis in all cases was poor, the mean survival period being in the order of 12 months. Attempts at correlating the various histologic types with different prognoses proved unsuccessful. The clinical outcome depended solely on the location of the primary tumor and its clinical stage.

Zusammenfassung. In der vorliegenden Arbeit werden 48 Fälle mit einem Rhabdomyosarkom in bezug auf Alter, Geschlecht, Lokalisation, pathologische Anatomie und biologisches Verhalten analysiert. Es handelt sich bei 23 Patienten (48%) um ein pleomorphes Rhabdomyosarkom, bei 11 (23%) um ein alveoläres, bei 13 (27%) um ein embryonales und bei 1 Patient (2%) um ein botryoïdes Rhabdomyosarkom. Das pleomorphe Rhabdomyosarkom manifestiert sich ausschließlich bei Erwachsenen, das botryoïde sowie das embryonale Rhabdomyosarkom ausschließlich bei Kleinkindern. Beim alveolären Rhabdomyosarkom sind die meisten Tumorträger etwa 20 Jahre alt. Die Geschlechtsverteilung zeigt beim „juvenilen“ Rhabdomyosarkom keine Unterschiede, beim pleomorphen Rhabdomyosarkom dagegen sind männliche Patienten etwa doppelt so häufig als weibliche. Pleomorphes und alveoläres Rhabdomyosarkom sind in der Skelettmuskulatur lokalisiert. Das botryoïde Rhabdomyosarkom manifestiert sich in Hohlorganen, und das embryonale kann überall auftreten.

Das histologische Bild des pleomorphen Rhabdomyosarkoms ist ein spindel- bis polymorphzelliges Sarkom. Die drei übrigen Tumorformen sind im wesentlichen aus embryonalen Muskelfasern aufgebaut. Der gleiche Tumor enthält nebeneinander Zellen in verschiedenen Differenzierungsstadien, so daß auch bei an sich gleichartigen Tumortypen das histologische Bild außerordentlich vielseitig sein kann. Entscheidend für die Diagnosestellung ist der Nachweis von Rhabdomyoblasten. Der lichtoptische Nachweis einer Querstreifung in einzelnen Zellen ist nicht obligat. Er gelingt nur in ungefähr einem Drittel aller Tumoren. In den übrigen Fällen kann die elektronenmikroskopische Untersuchung zur Diagnose führen. Die Zugehörigkeit der Tumorzellen zur quergestreiften Muskulatur ist an zwei verschieden dicken Filamenten erkennbar. Die dicken Filamente entsprechen Myosin, die dünnen Actin. Die verschiedenen Kaliber lassen sich besonders schön in Querschnitten nachweisen. Dabei sind die Actinfilamente mit einem Durchmesser von 60–80 Å hexagonal um ein dickes Myosinfilament mit einem Durchmesser von 120–150 Å gruppiert. Die Zahl der Filamente, ihre Anordnung und Länge können von Zelle zu Zelle beträchtlich wechseln. Die Prognose ist bei allen Formen schlecht, beträgt doch die mittlere Überlebenszeit lediglich 12 Monate. Die anfänglich gehegte Erwartung, Unterschiede im Verlaufe bei den einzelnen histologischen Typen zu finden, ist nicht erfüllt worden. Die Prognose ist lediglich von der Lokalisation des Tumors und vom klinischen Stadium abhängig.

Einleitung

In der deutschen Literatur nehmen die Rhabdomyosarkome einen untergeordneten Platz ein. Von Meyenburg schildert im 1929 erschienenen „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“ (Band IX/1) hervorragend die histologischen Merkmale derartiger Tumoren und belegt seine Kenntnisse mit einer charakteristischen Abbildung. Wie wir heute wissen, handelt es sich bei dem von ihm als Rhabdomyosarkom beschriebenen Tumor um den pleomorphen Typ. Auch von Albertini (1974) schildert in seinem Buch „Histologische Geschwulstdiagnostik“ lediglich diesen Typ. Die übrigen Formen werden nur im Zusammenhang mit Mischgeschwülsten, wie beispielsweise dem Wilms-Tumor, erwähnt. Auf die Existenz des „embryonalen“ Rhabdomyosarkoms haben vor allem amerikanische Autoren in den letzten 20 Jahren hingewiesen.

Rhabdomyosarkome sind hoch maligne mesenchymale Tumoren mit einem uneinheitlichen histologischen Bild. Prinzipiell können sich diese Tumoren in jedem Alter manifestieren. Am häufigsten jedoch treten sie im frühen Kindes- sowie im späteren Erwachsenenalter in Erscheinung. Auf Grund dieses Verhaltens unterscheidet man juvenile und adulte Rhabdomyosarkome. Diese beiden Formen unterscheiden sich aber nicht nur in bezug auf das Manifestationsalter, sondern auch hinsichtlich des histologischen Aufbaus. Der adulten Form entspricht morphologisch das pleomorphe Rhabdomyosarkom, welches bei Pathologen und Klinikern recht gut bekannt ist.

Ganz anders jedoch verhält es sich mit dem juvenilen Rhabdomyosarkom. Dieses besteht im wesentlichen aus embryonalen Muskelzellen, welche einem Entwicklungsstadium zwischen der 3. und 14. Schwangerschaftswoche entsprechen (Patton und Horn, 1962). Im gleichen Tumor kommen nebeneinander Zellen verschiedener Differenzierung vor, was zu vielfältigen und ungewöhnlichen histologischen Bildern führen kann. Das Erkennen der juvenilen Rhabdomyosarkome ist deshalb recht schwierig. Zudem wird angenommen, daß Rhabdomyosarkome sehr seltene Tumoren sind. Sie werden zu wenig in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen und werden daher häufig verkannt. Dies gilt nicht nur für Europa, sondern auch für die USA, wo bisher fast alle einschlägigen Arbeiten über diese Tumoren erschienen sind. Auch in den USA sind die juvenilen Rhabdomyosarkome nur wenigen Pathologen vertraut (Enzinger und Shiraki, 1969; Lawrence et al., 1964), so daß sie nur selten außerhalb von großen Zentren diagnostiziert werden (Moore und Grossi, 1959).

Die Bekanntheit der Rhabdomyosarkome widerspiegelt sich deutlich in den Statistiken über mesenchymale Tumoren. Nach amerikanischen Autoren (Pack und Eberhart, 1952; Soule et al., 1969; Stout und Lattes, 1967; Sutow et al., 1970) machen die Rhabdomyosarkome ungefähr 10–20% aller malignen Weichteiltumoren aus. In der europäischen Literatur dagegen wird ihre Häufigkeit lediglich mit 0,1 – 1 % der malignen mesenchymalen Geschwülste angegeben (Glaeser, 1974). Eine einzige Ausnahme bildet eine Publikation von Hermanek (1974), in welcher über 49 Patienten mit Weichteiltumoren berichtet wird. In ihr beträgt die Häufigkeit der Rhabdomyosarkome 10%.

Von besonderer Bedeutung ist das Rhabdomyosarkom bei Kindern und Jugendlichen. Bei Patienten unter 20 Jahren ist es der häufigste maligne Weichteiltumor (Enzinger und Shiraki, 1969), sind doch rund die Hälfte aller malignen Weichteiltumoren Rhabdomyosarkome (Soule et al., 1968). Aber auch absolut gesehen ist das Rhabdomyosarkom nur wenig seltener als z.B. das Neuroblastom und das Nephroblastom (Pluess et al., 1974).

Das Rhabdomyosarkom kann heute wirksam behandelt werden. Der richtigen Diagnose dieser Tumoren kommt somit eine entscheidende Bedeutung zu.

In der vorliegenden Arbeit wird die pathologische Anatomie des Rhabdomyosarkoms geschildert. Zentrales Anliegen ist es, auf Kriterien hinzuweisen, welche die Diagnose eines Rhabdomyosarkoms erlauben. Da lichtoptische Untersuchungen für die Diagnosestellung nicht immer ausreichend sind, werden auch die Befunde von oft unerlässlichen elektronenmikroskopischen Untersuchungen geschildert.

Material und Methode

Vom Biopsiematerial der Pathologischen Institute der Universität Zürich und des Kantonsspitals Winterthur wurden die Paraffinschnitte (HE- und van Gieson-Färbungen) von undifferenzierten, klein- und rundzelligen Weichteilsarkomen, von malignen Lymphomen und anderen leicht mit Rhabdomyosarkomen zu verwechselnden Tumoren der Jahre 1965–1975 erneut durchgesehen. Dabei wurden insgesamt 48 Rhabdomyosarkome festgestellt. Voraussetzung für die Diagnosestellung war der Nachweis einer Querstreifung in vereinzelten Tumorzellen. Zu diesem Zweck war die Durchführung von zusätzlichen Färbungen (PTAH, Masson-Trichrom) unerlässlich. Aber auch diese reichten nicht immer aus, so daß in einzelnen Fällen eine eindeutige Diagnosestellung erst nach Durchführung von Acrylat- oder Semidünnsschnitten oder gar von elektronenmikroskopischen Untersuchungen möglich war.

Die eindeutig als Rhabdomyosarkome identifizierten Tumoren wurden nach dem Vorschlag von Horn und Enterline (1958) in eine der auch von der WHO (Enzinger et al., 1969) akzeptierten vier Untergruppen eingeteilt: alveoläres, embryonales, botryoides und pleomorphes Rhabdomyosarkom. Die makroskopischen Befunde wurden den Biopsieberichten entnommen.

Angaben über das klinische Stadium und den postoperativen Verlauf wurden bei den zuständigen Ärzten mittels Fragebogen eingeholt oder bei in öffentlichen Spitätern hospitalisierten Patienten den Krankengeschichten entnommen. Die Einteilung in das klinische Stadium erfolgte nach den Richtlinien der „Intergroup Rhabdomyosarcoma National Study“ (Johnson, 1975). Diese Richtlinien sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Von den verstorbenen Patienten ist bei 16 eine Autopsie durchgeführt worden. Deren Protokolle wurden vor allem im Hinblick auf die Lokalisation der Metastasen ausgewertet.

Resultate

Von den 48 Rhabdomyosarkomen sind lediglich 12 primär als solche diagnostiziert worden. Die meisten von ihnen stammen aus den letzten Jahren, in welchen

Tabelle 1

<i>Stadium I</i>	Lokalisierte, vollständig resezierter Tumor
<i>Stadium II</i>	a) Makroskopisch im Gesunden resezierter Tumor mit mikroskopischen Residuen. Keine Hinweise für Befall der regionalen Lymphknoten. b) Primärtumor und regionäre Lymphknoten vollständig entfernt. Mikroskopisch keine Residuen nachweisbar. c) Primärtumor und befallene Lymphknoten entfernt. Mikroskopisch Residuen nachweisbar.
<i>Stadium III</i>	Unvollständige Resektion des Tumors oder lediglich Durchführung einer Tumorbiopsie. Mikroskopisch residuelles Tumorgewebe vorhanden.
<i>Stadium IV</i>	Fernmetastasen bei Tumordiagnose

Tabelle 2

<i>Ursprüngliche Diagnosen</i>	
Spindel- bis polymorphzelliges Sarkom	16
Maligner undifferenzierter sarkomatöser Tumor	4
Kleinzelliger maligner Tumor	4
Chemodektom	2
Riesenzellsarkom	1
Myxosarkom	2
Rundzellsarkom	1
Reticulumzellsarkom	1
Hodgkinsarkom	1
Maligner mesodermaler Mischtumor	1
Undifferenziertes Angiosarkom	1
Lymphangiom	1
Proliferatives Nasenrachenfibrom	1
	36
Rhabdomyosarkome	12
	48

für die Typisierung der Weichteltumoren Acrylat- oder Semidünnnschnitte zur Verfügung standen. Bei 36 Fällen (75%) ist ursprünglich eine andere Diagnose gestellt worden. Ihr breit gefächertes Spektrum geht aus Tabelle 2 hervor. Über ähnliche Verhältnisse berichten Moore und Grossi (1959). In ihrem Material sind von 37 Rhabdomyosarkomfällen lediglich vier primär als solche erkannt worden.

Die Häufigkeit der einzelnen Typen beträgt:

Pleomorphzelliges Rhabdomyosarkom	23 Pat.	47,9%
Alveoläres Rhabdomyosarkom	11 Pat.	22,9%
Embryonales Rhabdomyosarkom	13 Pat.	27,1%
Botryoides Rhabdomyosarkom	1 Pat.	2,1%
48 Pat.		100%

Geschlechtsverteilung. Von den insgesamt 48 Tumorpatienten gehören 29 dem männlichen (60,4%) und 19 dem weiblichen Geschlecht (39,6%) an. Bei den einzelnen Unterformen besteht folgende Geschlechtsverteilung:

	♂	♀
Pleomorphes Rhabdomyosarkom	16	7
Alveoläres Rhabdomyosarkom	5	6
Embryonales Rhabdomyosarkom	7	6
Botryoides Rhabdomyosarkom	1	0
	29	19

Diese Zahlen zeigen, daß lediglich beim pleomorphen Rhabdomyosarkom eine Dominanz des männlichen Geschlechts vorliegt. Bei den übrigen Formen

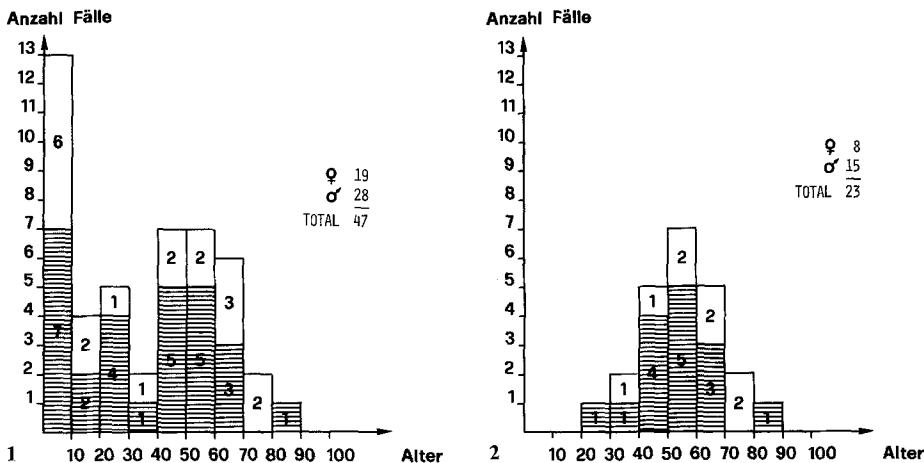


Abb. 1. Alters- und Geschlechtsverteilung aller Fälle mit einem Rhabdomyosarkom. Zwei Häufigkeitsgipfel in der ersten und fünften Dekade. Durchschnittsalter 33,9 Jahre

Abb. 2. Pleiomorphes Rhabdomyosarkom. Alters- und Geschlechtsverteilung. Häufigkeitsgipfel in der fünften Dekade. Durchschnittliches Alter 54,1 Jahre

sind, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Enzinger und Shiraki, 1969; Lawrence et al., 1964) männliche und weibliche Tumorträger gleich häufig.

Altersverteilung (auswertbar 47 Fälle). Rhabdomyosarkome können in jedem Alter auftreten. So manifestierte sich bei zwei Patienten der Tumor connatal, beim ältesten trat er im Alter von 80 Jahren auf. Das Durchschnittsalter beträgt 33,9 Jahre, wobei zwischen männlichem (33,8 Jahre) und weiblichem Geschlecht (34,0 Jahre) eine auffallende Übereinstimmung besteht. In bezug auf die Häufigkeit finden sich zwei Gipfel, nämlich ein besonders deutlicher in der 1. und ein zweiter in der 6. Dekade (Abb. 1). Recht interessant ist die Altersverteilung der einzelnen Typen.

Pleiomorphes Rhabdomyosarkom (n=23). Diese Tumoren zeigen einen Häufigkeitsgipfel in der 6. Dekade (Abb. 2). Das Alter des jüngsten Patienten beträgt 27 Jahre, jenes des ältesten 81 Jahre. Kinder oder Jugendliche sind nie betroffen. Dies bedeutet, daß diese Tumorform ausschließlich bei Erwachsenen vorkommt, deren durchschnittliches Alter 54,1 Jahre beträgt.

Alveoläres Rhabdomyosarkom (n=11). Acht Patienten dieser Gruppe sind weniger als 30 Jahre alt (Abb. 3), mit einer auffallenden Häufung um 20 Jahre (14, 15, 16, 20, 21, 22 Jahre). Die drei älteren Patienten (43, 61, 68 Jahre) sind histologisch Mischtypen zwischen alveolären und pleiomorphen Formen. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem alveolären Rhabdomyosarkom beträgt 26,7 Jahre.

Embryonales Rhabdomyosarkom (n=13). Von den 13 Patienten dieser Gruppe gehören 10 der ersten Dekade an (Abb. 4). In zwei Fällen sind die Tumoren

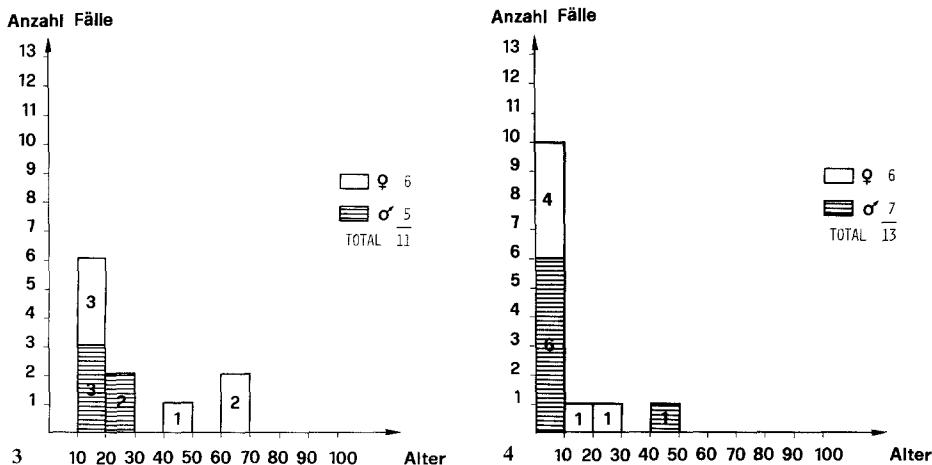


Abb. 3. Alveoläres Rhabdomyosarkom. Alters- und Geschlechtsverteilung. Häufung der Fälle um 20 Jahre. Durchschnittliches Alter 26,7 Jahre

Abb. 4. Embryonales Rhabdomyosarkom. Mehrzahl der Fälle in der ersten Dekade. Tumor des frühen Kindesalters. Durchschnittliches Alter 9,4 Jahre

connatal aufgetreten. Je ein Patient war zur Zeit der Diagnosestellung 11, 22 und 47 Jahre alt. Es handelt sich also überwiegend um einen Tumor des frühen Kindesalters, wobei das durchschnittliche Alter der Betroffenen 9,4 Jahre beträgt.

Botryoides Rhabdomyosarkom (n=1). Der einzige Patient dieser Gruppe war bei der Diagnosestellung 3 Jahre alt.

In unserem Material besteht zwischen histologischem Typ und dem Alter der Patienten eine statistisch signifikante Abhängigkeit ($\alpha=0,0022$). Die Begriffe „adultes“ und „juveniles“ Rhabdomyosarkom werden somit zu Recht verwendet. Über eine praktisch gleiche Altersverteilung berichten Horn und Enterline (1958) sowie Patton und Horn (1962).

Pathologische Anatomie

Makroskopisches Bild

In den meisten Fällen handelt es sich um unterschiedlich große, mehr oder weniger rundliche, peripher meist unscharf abgegrenzte Tumoren mit einer derben Konsistenz (Abb. 5). Ihre Schnittfläche ist fleischig, und häufig enthält sie kleine Nekrosen oder Blutungen. Botryoider und embryonaler Typ können auf Schnitt einen glasigen Aspekt zeigen. Beim einzigen Fall mit einem botryoiden Sarkom ist der Tumor polypös gebaut und springt in die Lichtung der Harnblase vor. Eine eindeutige Unterscheidung der vier histologischen Typen auf Grund des makroskopischen Aspektes ist nicht möglich.

Die Tumorknoten liegen mehrheitlich innerhalb der quergestreiften Muskula-



Abb. 5. Makroskopisches Bild eines embryonalen Rhabdomyosarkoms mit glasiger Schnittfläche und undeutlicher peripherer Tumorbegrenzung

tur. Dies ist jedoch nicht unbedingt erforderlich. Beispiele für das Auftreten außerhalb der quergestreiften Muskulatur sind Lokalisationen im Gehörgang, in der Harnblase und im Uterus.

Tumorlokalisierungen. Die verschiedenen Tumorlokalisierungen sind in fünf Gruppen zusammengefaßt worden, nämlich Kopf, Rumpf, Urogenitalsystem, obere Extremitäten und untere Extremitäten. Dabei wurden Tumorlokalisierungen in der Axilla ($n=2$) und in der Schultermuskulatur ($n=1$) den oberen und solche in der Gesäßmuskulatur ($n=2$) den unteren Extremitäten zugeordnet. Die Tumorlokalisierungen sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefaßt. Sie zeigen, daß pleomorphes und alveoläres Rhabdomyosarkom vorwiegend an den Extremitäten und am Rumpf auftreten. Beim embryonalen Rhabdomyosarkom dagegen sind die Extremitäten nur ausnahmsweise befallen. Die wichtigsten Lokalisationen bei diesem Typ sind Kopf, Urogenitalsystem und Rumpf. Das botryoide Rhabdomyosarkom ist typischerweise in der Harnblase ausgebildet.

Histologisches Bild

A. Lichtmikroskopie

Mehrheitlich ($n=36$) zeigen die vier Untertypen ein für jede Gruppe einheitliches histologisches Bild. In einem Viertel der Fälle jedoch ($n=12$) handelt es sich histologisch um Mischformen,

Tabelle 3

<i>Tumorlokalisierung</i>			
1. Kopf	(n=6)	4. Untere Extremität	(n=18)
Gehörgang	3	Gesäßmuskulatur	2
Orbita	2	Oberschenkel	9
Nasen-Rachenraum	1	Poplitea	1
2. Urogenitalsystem	(n=7)	Unterschenkel	4
Uterus	3	Fuß	2
Vagina	1		
Harnblase	2	5. Rumpf	(n=12)
Paratesticulär	1	Skapulagegend	1
3. Obere Extremität	(n=5)	Brustwand	3
Schultergegend	1	Bauchwand	1
Axilla	2	Beckengürtel	5
Oberarm	1	Retroperitoneum	2
Ellbogen	1		

Tabelle 4

Lokalisation	n=48	Pleo-morphes	Alveo-läres	Embry-onales	Botryo-oides Rh.
Kopf	6			6	
Urogenitalsystem	7	2	2	2	1
Obere Extremität	5	3	2		
Untere Extremität	18	12	5	1	
Rumpf	12	6	2	4	
	48	23	11	13	1

wobei für die Typisierung der dominierende Anteil verwendet wurde. Am häufigsten sind derartige Mischformen beim alveolären Rhabdomyosarkom. Es handelt sich um sechs Fälle, bei welchen herdförmig auch Anteile des embryonalen oder pleomorphen Typs ausgebildet sind. Beim pleomorphen Rhabdomyosarkom finden sich vier Fälle mit Mischformen. Sie alle weisen Anteile des embryonalen oder alveolären Typs auf. Am seltensten sind Mischformen beim embryonalen Rhabdomyosarkom. Es handelt sich dabei lediglich um zwei Fälle, welche entweder Herde des alveolären oder pleomorphen Typs enthalten. Nach Horn und Enterline (1958) sollen Mischformen auch beim botryoiden Rhabdomyosarkom vorkommen. Beim einzigen von uns beobachteten Patienten ist dies jedoch nicht der Fall.

1. Pleomorphes Rhabdomyosarkom. Mehrheitlich handelt es sich bei diesem Typ um ein Spindelzellsarkom. Im Unterschied zum relativ einheitlich gebauten Fibrosarkom sind die einzelnen Zellen jedoch viel polymorpher. Die Polymorphie führt vor allem von einem uneinheitlich breiten, meist reichlich ausgebildeten und ausgeprägt eosinophilen Cytoplasma her. So können einzelne Zellen recht voluminös werden (Abb. 6). Typischerweise sind die größten von ihnen bandförmig und oft mehrkernig, wobei die einzelnen Kerne in einer Reihe hintereinander angeordnet sind. Zwischen den schlanken spindeligen Zellen und derartigen Riesenzellen finden sich sämtliche Übergangsformen. Ebenfalls stark polymorph

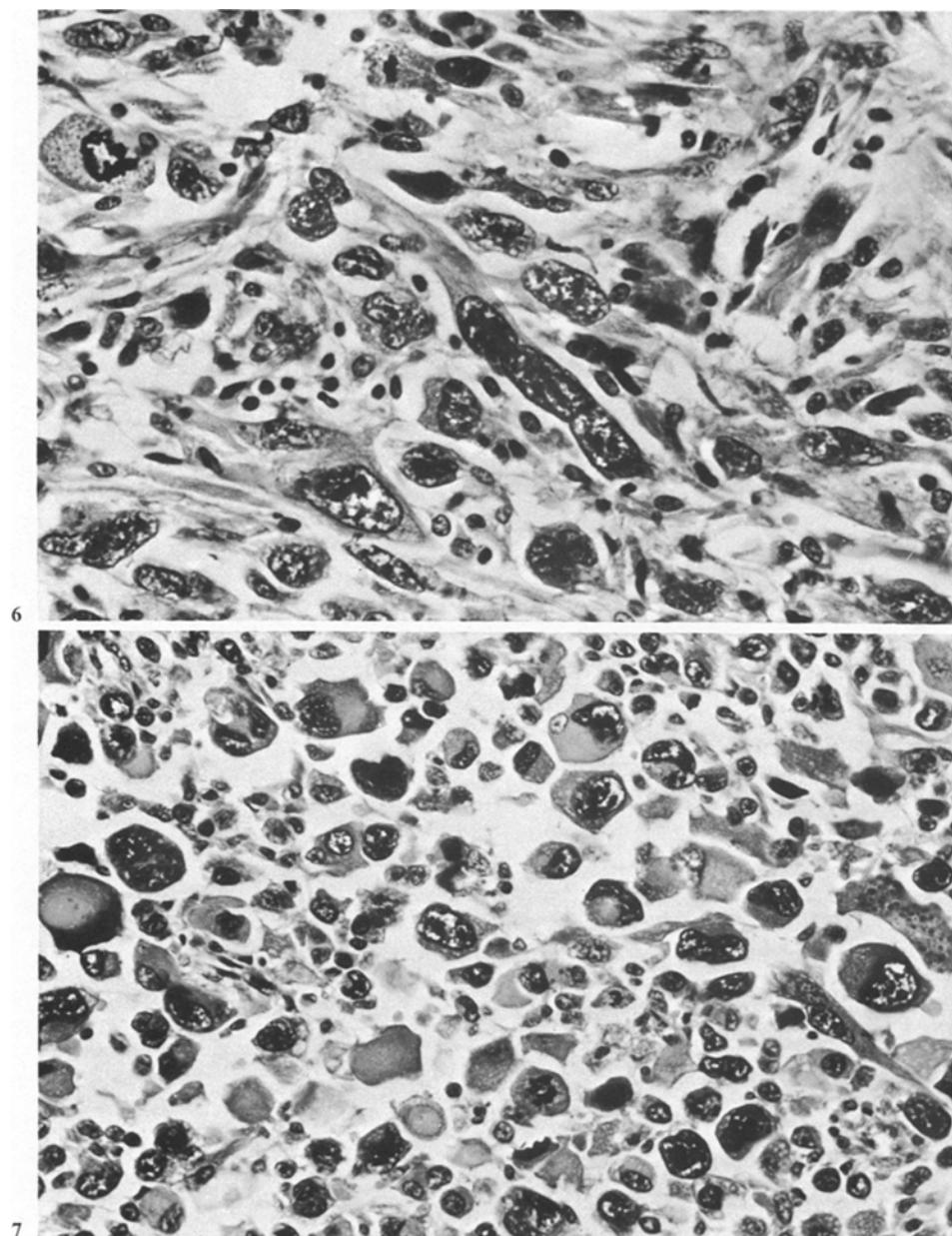


Abb. 6. Pleomorphes Rhabdomyosarkom. In der Mitte typische bandförmige, voluminöse Tumorzelle mit multiplen hintereinander angeordneten Kernen. HE, 400 ×

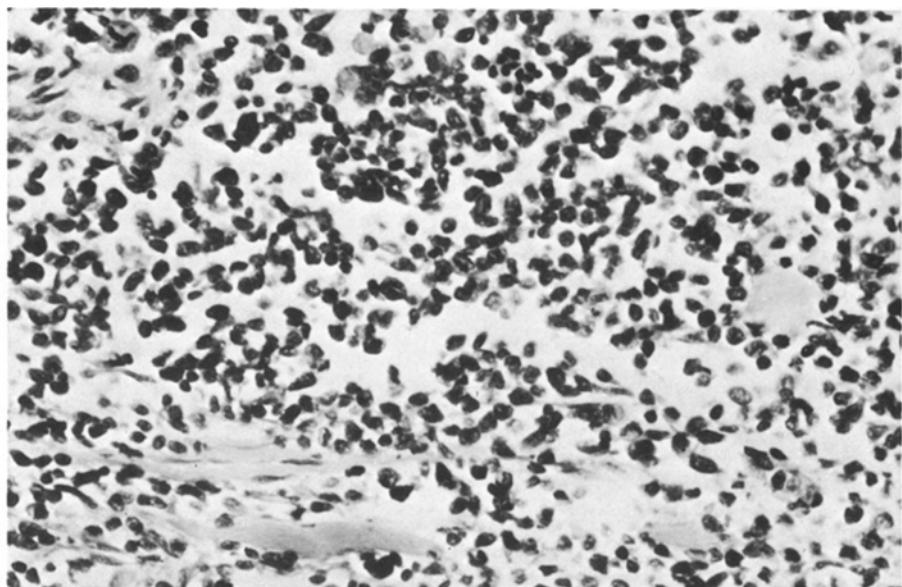
Abb. 7. Pleomorphes Rhabdomyosarkom. Vorwiegend große, rundliche Tumorzellen mit teilweise multiplen, peripher liegenden Kernen. HE, 250 ×

gebaut sind die Zellkerne, welche häufig Pyknosen aufweisen. Mehrheitlich sind die Kerne ovalär, gelegentlich jedoch eingebuchtet. Sie besitzen ein unterschiedlich angefärbtes Chromatingerüst und enthalten plumpe Nucleolen. Mitosefiguren sind meist zahlreiche vorhanden. Das Cytoplasma zeigt bei größeren Zellen eine diskrete Granulierung. Oft weist es auch eine longitudinale Streifung auf, eine Querstreifung ist jedoch eher selten nachweisbar.

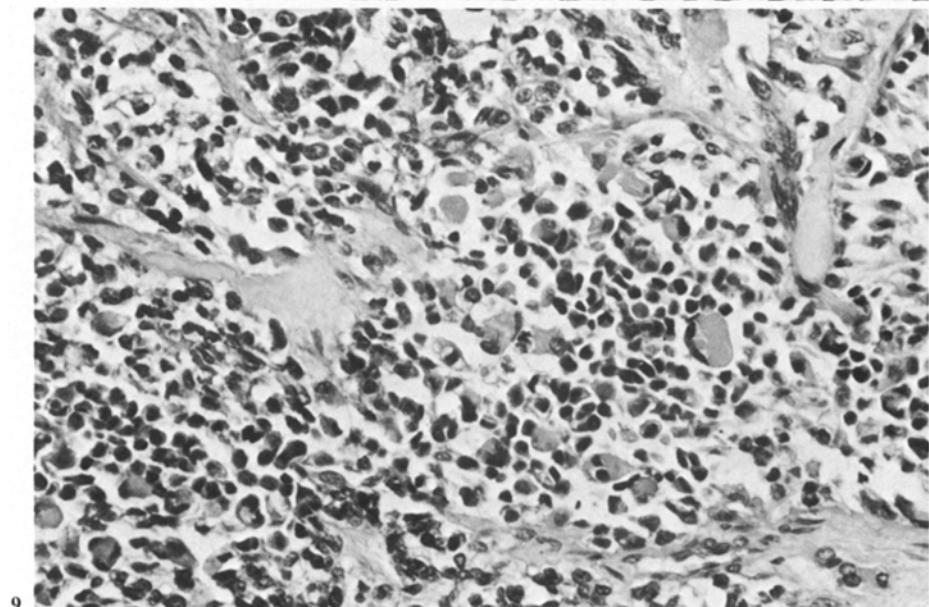
Eine seltener Form des pleomorphen Rhabdomyosarkoms besteht vorwiegend aus großen, rundlichen Zellen mit einem leuchtend roten, granulierten Cytoplasma und meist peripher ausgebildeten, häufig pyknotischen Kernen. Die Zellen sind meist ganz locker angeordnet (Abb. 7).

2. Alveoläres Rhabdomyosarkom. Dieser Tumor besteht aus unregelmäßigen und oft schlecht begrenzten Gruppen oder Nestern von wenig differenzierten Zellen. Diese weisen eine unterschiedliche Zellkohäsion auf, wobei es häufig zur Ausbildung von alveolären Strukturen kommt (Abb. 8). Die Zellnester sind umgeben von einem Netzwerk dichter, oft hyalinisierter Bindegewebssepten, in welchen Tumorzellen, Reste der befallenen Muskulatur oder Blutgefäße eingeschlossen sind. Typischerweise sind die Tumorzellen in der Peripherie der alveolären Strukturen an diese Bindegewebssepten angelagert, so daß das Bild eines Adenocarcinoms vorgetäuscht werden kann. Eine Basalmembran ist jedoch auch in Spezialfärbcungen nicht nachweisbar. Gelegentlich sind papilläre Strukturen angedeutet. Daneben finden sich oft solide Bezirke, und zwar mehrheitlich in den Randgebieten des Tumors. Die Tumorzellen besitzen überwiegend einen Durchmesser von 10–15 µ. Sie sind rund oder oval und enthalten ein schmales, gelegentlich azidophil gefärbtes, schlecht begrenztes Cytoplasma (Abb. 8). In diesem sind relativ große, deutlich begrenzte hyperchrome Kerne ausgebildet mit vergrößerten Nucleolen. Die von den Verbänden abgelösten Zellen weisen unterschiedliche Stadien von Karyorrhexis oder Pyknose auf. Die Zellen der soliden Abschnitte unterscheiden sich durch einen größeren Gehalt von wenig angefärbtem Cytoplasma, welches oft Glykogen enthält, sowie durch einen unregelmäßig gebauten Kern (Abb. 9, 16b). Mitosefiguren sind häufig. Die Zellen in den Alveolarlithungen besitzen ein z.T. breites granuläres und tief eosinophil gefärbtes Cytoplasma. Typisch für diese Tumorform ist auch das Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen mit einem Durchmesser zwischen 40 und 75 µ (Abb. 10). Eine Querstreifung ist nur selten nachweisbar.

3. Embryonales Rhabdomyosarkom. Das embryonale Rhabdomyosarkom besteht in der Hauptsache aus schlanken, bipolaren spindeligen Zellen mit einem eosinophilen Cytoplasma und einem meist solitären, zentral gelegenen, länglichen Zellkern, welcher an beiden Polen abgerundet ist und häufig Mitosefiguren enthält (Abb. 11). Liegt er in der Nähe eines Zellpolys, dann ist die Zelle in diesem Bereich verbreitert und erhält eine Gestalt, welche an ein Tennisracket oder an eine Kaulquappe erinnert. Gelegentlich sind die Zellen mehrkernig, wobei die einzelnen Kerne in einer Reihe hintereinander angeordnet sind. Neben diesen spindeligen Myoblasten können auch die gleichen runden Tumorzellen vorkommen, welche beim alveolären Rhabdomyosarkom beschrieben worden sind. Zwischen den Tumorzellen ist oft ein undifferenziertes myxoides Stroma ausgebildet,



8



9

Abb. 8. Alveoläres Rhabdomyosarkom. Undifferenzierte kugelige Tumorzellen mit ganz schmalem Cytoplasmasaum. Im Tumorgewebe typische Spaltenbildungen. HE, 250 ×

Abb. 9. Alveoläres Rhabdomyosarkom. Kugelige Tumorzellen mit unterschiedlich breitem Cytoplasma. Vereinzelte mehrkernige Riesenzellen. Geringe Zellkohärenz. HE, 250 ×

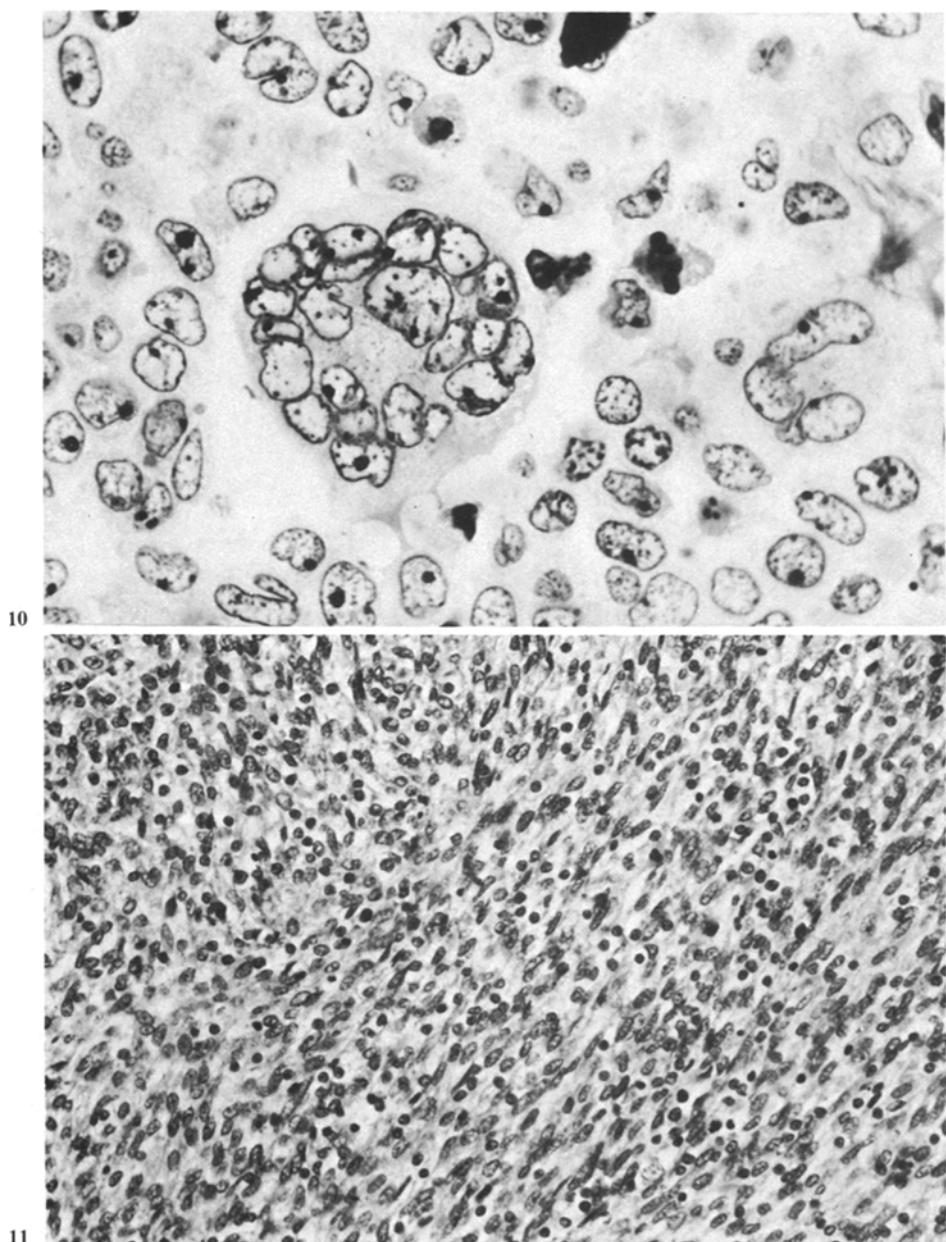


Abb. 10. Alveoläres Rhabdomyosarkom. Mehrkernige Riesenzelle, umgeben von undifferenzierten Tumorzellen. Semidünnsschnitt. Methylenblau, 800 ×

Abb. 11. Embryonales Rhabdomyosarkom. Kleine spindelige Zellen mit zahlreichen Mitosefiguren. HE, 250 ×

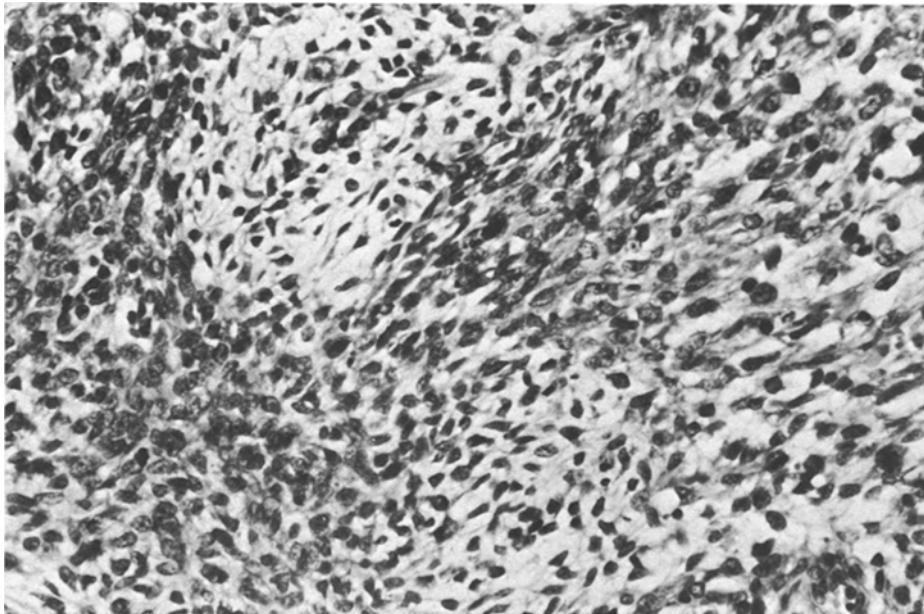


Abb. 12. Embryonales Rhabdomyosarkom. Undifferenzierte teils kugelige, teils spindelige Tumorzellen. In der Mitte bandförmig ausgebildetes undifferenziertes myxoides Stroma (helle Bezirke). HE, 250 ×

so daß es zu einem vielfältigen histologischen Bild kommt (Abb. 12). Die Querstreifung läßt sich vor allem an bipolaren Zellen nachweisen, welche abschnittsweise in Zügen angeordnet sind. In HE-Färbungen ist der Nachweis der Querstreifung meist nicht möglich. Dies gelingt erst nach Anwendung von Spezialfärbungen (PTAH, Masson-Trichrom). Bei runden Rhabdomyoblasten findet sich nur selten eine Querstreifung.

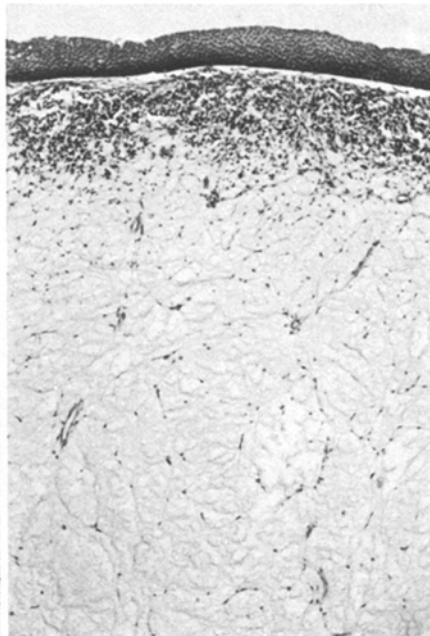
4. Botryoides Rhabdomyosarkom. Dieser Typ unterscheidet sich histologisch nicht vom embryonalen Rhabdomyosarkom. Er zeigt aber eine typische makroskopische Gestalt unter Ausbildung von polypoiden Strukturen (Abb. 13) und er weist eine spezifische Lokalisation auf (Urogenitaltrakt, Gallenwege, Kopf). Histologisch ist an der Oberfläche der Tumoren ein meist intakt gebliebenes Epithel ausgebildet (Abb. 14). Unmittelbar unter diesem findet sich ein bandförmig angeordneter, zeldichter Bezirk, die Kambiumschicht von Nicholson (Abb. 14). Bei unserem einzigen Fall besteht sie vorwiegend aus spindeligen, bipolaren und kleinen bis mittelgroßen runden Rhabdomyoblasten (Abb. 15). Die zentralen Abschnitte der polypoiden Läsionen bestehen aus einem ganz locker gebauten myxoiden Stroma. Sie sind weitgehend acellulär (Abb. 14).

Die Vielfalt der Tumorzellen ist verwirrend. Für praktische Belange ist eine Unterscheidung von vier Zelltypen bedeutsam.

a) Undifferenzierte, kleine kugelige Rhabdomyoblasten mit unterschiedlich großen, hyperchromen Kernen. Cytoplasma ist meist nur spärliches vorhanden; lediglich bei einzelnen Zellen ist es reichlicher ausgebildet und es zeigt eine



13



14

Abb. 13. Botryoides Rhabdomyosarkom. Polypöser Tumor. An der Oberfläche teils Übergangs-, teils Pflasterepithel. HE, 25 ×

Abb. 14. Botryoides Rhabdomyosarkom. An der Oberfläche Pflasterepithel. Unmittelbar darunter bandförmig ausgebildetes Tumorgewebe. Tiefe Abschnitte myxoid aufgelockert. HE, 65 ×

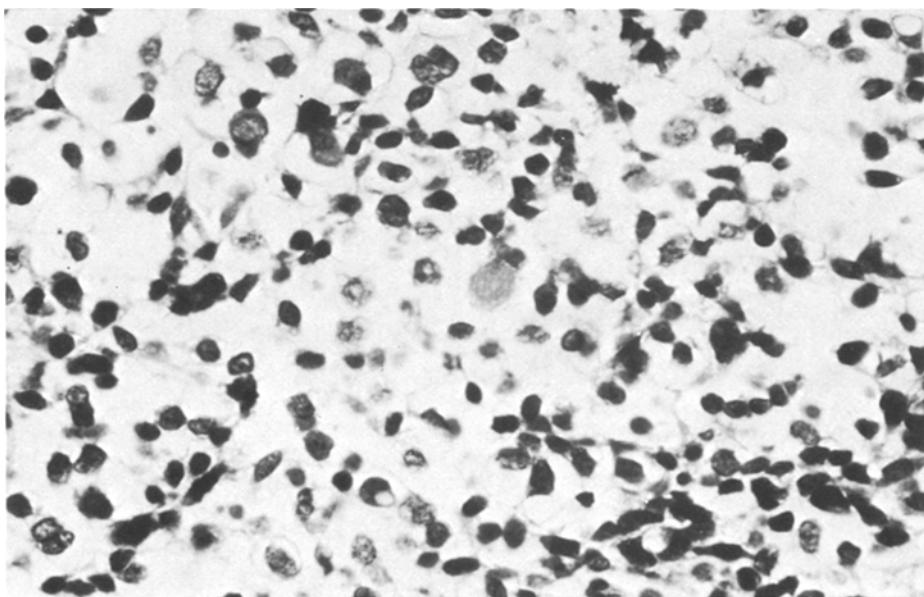


Abb. 15. Botryoides Rhabdomyosarkom. Submuköses Tumorgewebe mit unterschiedlich ausdifferenzierten kugeligen Rhabdomyoblasten. HE, 400 ×

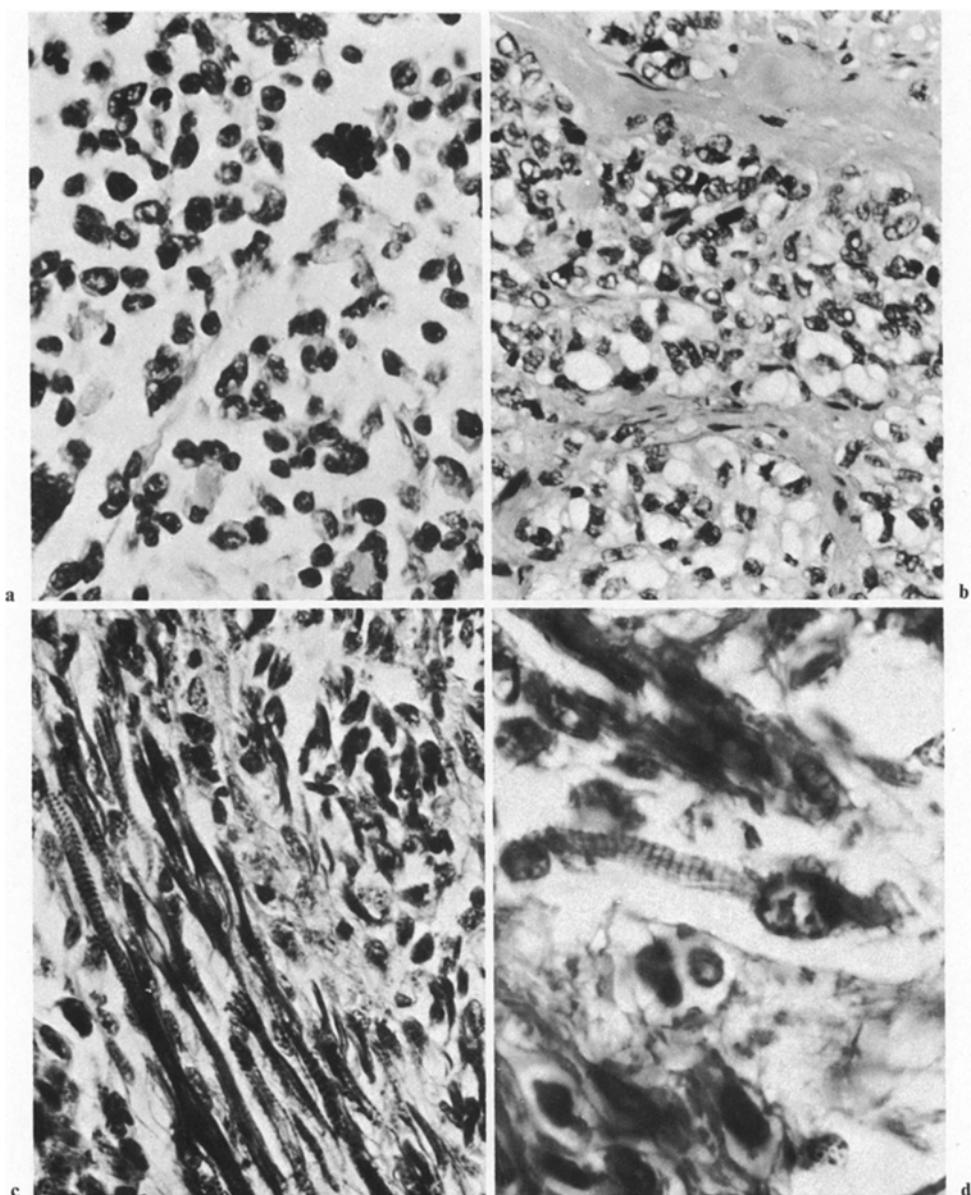


Abb. 16. **a** Undifferenzierte, kleine, kugelige Tumorzellen. Cytoplasma nur teilweise nachweisbar. Vereinzelte mehrkerlige Riesenzellen. HE, $250\times$. **b** Glykogenreiche Rhabdomyoblasten. Sogenannte „spider-web-cells“. HE, $250\times$. **c** Weit differenzierte spindelige Rhabdomyoblasten mit Querstreifung und zentral gelegenen Kernen. PTAH, $250\times$. **d** Kaulquappenartiger Rhabdomyoblast mit deutlich erkennbarer Querstreifung. Masson-Trichrom, $400\times$



Abb. 17. Embryonales Rhabdomyosarkom. Weit differenzierte bipolare Rhabdomyoblasten. Querstreifung vor allem in den Randabschnitten der Tumorzellen nachweisbar. Semidünnsschnitt, ca. 1 μ dick. Methylenblau, 1000 \times

feine Granulierung. Bei den Zellen mit deutlichem Cytoplasma liegen die Kerne etwas exzentrisch oder randständig. Derartige Zellen enthalten oft mehrere Kerne (Abb. 9, 10, 16a).

b) Große blastäre Zellen mit einem vacuolierten Cytoplasma und relativ kleinen, vesikulären Kernen. Histochemische Untersuchungen zeigen, daß diese Zellen reichlich Glykogen in ihrem Cytoplasma enthalten (Abb. 16b).

c) Spindelige Rhabdomyoblasten mit zentral gelagerten, meist solitären Kernen. Bei mehrkernigen Zellen sind die Kerne in einer Reihe hintereinander angeordnet. Im Cytoplasma ist häufig eine Querstreifung nachweisbar (Abb. 16c). Besonders eindrücklich kommt die Querstreifung in den ca. 1 μ dicken Semidünnsschnitten zur Darstellung, und dies auch ohne Anwendung von Spezialfärbungen (Abb. 17). Die Querstreifung nimmt mehrheitlich die ganze Zellbreite in Anspruch, z.T. jedoch ist sie auf die lateralen Abschnitte des Cytoplasmas beschränkt.

d) Kaulquappenförmige Rhabdomyoblasten, welche meist an einem Ende kolbig aufgetrieben sind und in diesem Bereich einen exzentrisch gelagerten Kern aufweisen. Im Cytoplasma ist meist deutlich eine Querstreifung nachweisbar (Abb. 16d).

Wertvoll für das Erkennen der Rhabdomyoblasten ist die Durchführung einer Masson-Trichrom-Färbung. Bei derartig gefärbten Schnitten stellt sich das Cytoplasma der Rhabdomyoblasten leuchtend rot dar und es zeigt eine feine granuläre Zeichnung. Sofern eine Querstreifung vorhanden ist, kann auch diese dargestellt werden.

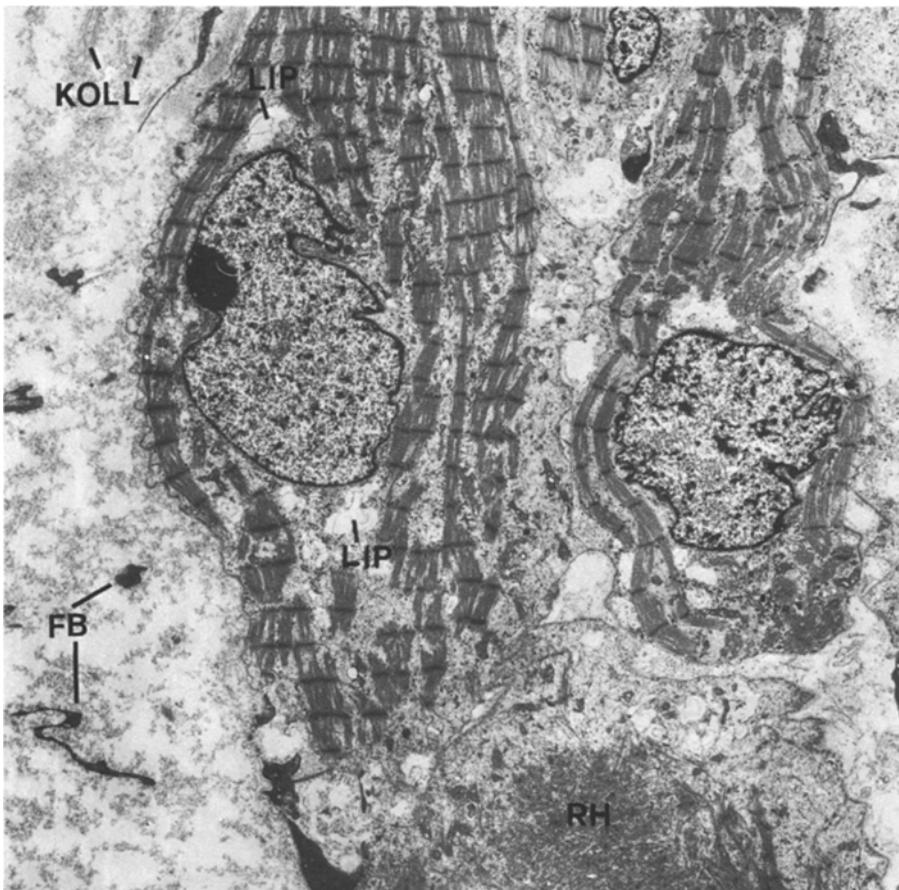


Abb. 18. Elektronenmikroskopisches Bild von verschiedenen differenzierten Rhabdomyoblasten mit typischerweise stark gelappten Kernen. Die differenzierteren Zellen weisen eine deutliche Querstreifung auf. Bei einer undifferenzierten Zelle sind die Fibrillen ganz unregelmäßig angeordnet (*RH*). Am linken Bildrand kollagenes Bindegewebe mit Fibroblastenausläufern (*FB*). Das Cytoplasma enthält in unregelmäßiger Verteilung Lipiddropsen (*LIP*). 5300 ×

B. Elektronenmikroskopie

Elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten bei 6 Fällen durchgeführt werden. Es handelt sich dabei ausschließlich um embryonale Rhabdomyosarkome, wobei nur bei drei von ihnen lichtoptisch eine Querstreifung nachgewiesen werden konnte. Trotzdem stimmen die elektronenmikroskopischen Befunde bei allen Fällen weitgehend überein.

Innerhalb von kollagenem Bindegewebe bilden einzelne verschiedene differenzierte Tumorzellen kleine Gruppen. Die einzelnen Zellen liegen locker beieinander, sichere Verbindungen zwischen ihnen sind nicht nachweisbar (Abb. 18). Die Zellgrenzen sind deutlich. Neben der Zellmembran ist abschnittsweise auch eine Basalmembran ausgebildet (Abb. 20). Die Kerne sind groß, oft stark lobu-

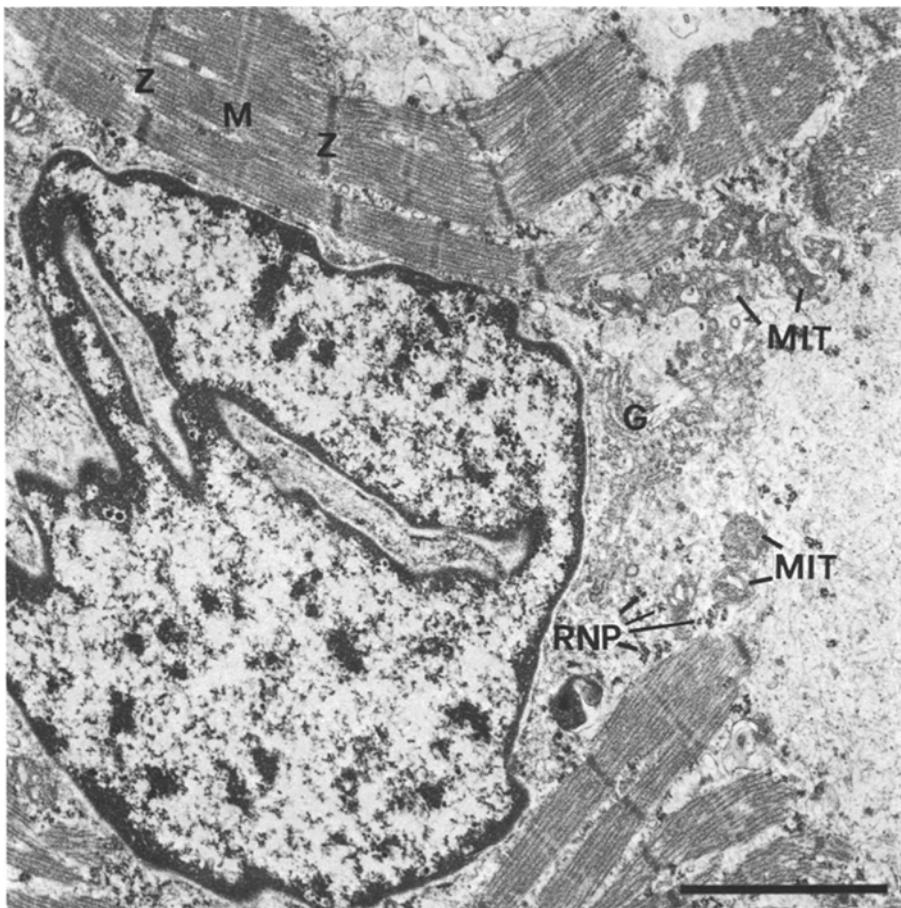


Abb. 19. Rhabdomyoblast mit weitgehend parallel angeordneten Fibrillen und allen fünf klassischen Streifen. *G* Golgi-Apparat, *MIT* Mitochondrien, *RNP* Ribosomen. 35800 ×

liert und chromatinarm. Typisch ist das Vorhandensein eines großen Nucleolus (Abb. 18). Die Kerne liegen gewöhnlich exzentrisch. Bei den spindeligen Zellen findet man sie in der Nähe eines Zellpols, bei den kugeligen in der Nähe der Zellmembran (Abb. 21). Die Zugehörigkeit der Tumorzellen zur Muskulatur ist an Filamenten erkennbar, welche aus zwei verschiedenen Typen bestehen, nämlich aus dicken und dünnen. Die dicken Fasern entsprechen Myosinfilamenten; ihr Durchmesser beträgt 120–150 Å. Der Durchmesser der dünnen Filamente, welche Actin entsprechen, beträgt 60–80 Å. Die verschiedenen Kaliber der Filamente sind besonders schön in Querschnitten nachweisbar (Abb. 20). Die dünnen Actinfilamente sind dabei hexagonal um ein dickes Myosinfilament angeordnet. Dicke Fasern findet man nur in Kombination mit dünnen, während dünne Fasern in einzelnen Fällen auch allein vorkommen können. Die Zahl der Filamente, ihre Anordnung und Länge können von Zelle zu Zelle beträchtlich wechseln. Bei den undifferenzierten Zellen bilden sie meist schmale, unregelmäß-

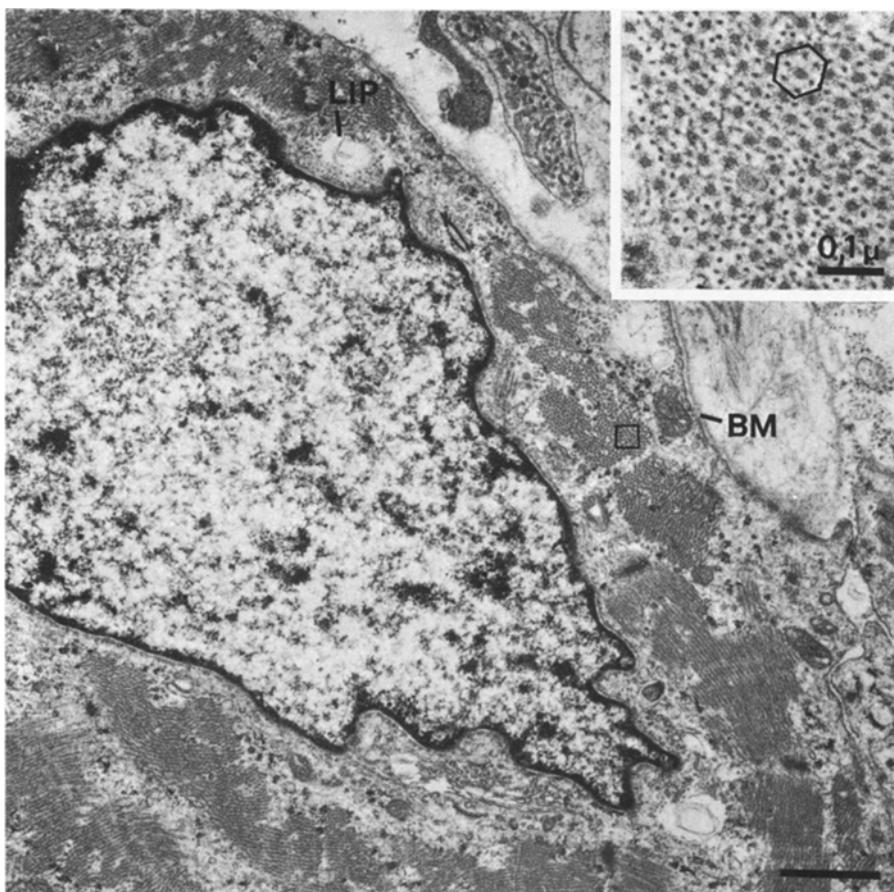


Abb. 20. Fibrillen in Längs- und Querschnitten. Querschnitte enthalten zwei Typen von Fibrillen: dünne Actinfilamente mit hexagonaler Anordnung um eine dicke Myosinfaser (Inset). BM Basalmembran. $18000 \times$, Inset $120800 \times$

Big angeordnete Bündel, welche in zufälliger Verteilung umschriebene Kondensierungen aufweisen. Bei diesen handelt es sich um rudimentäre Z-Streifen (Abb. 22). Bei den besser ausdifferenzierten Zellen (Abb. 19) verlaufen die Faserbündel mehr oder weniger parallel zueinander und sie sind entlang der Zellachse orientiert. Die Faserbündel werden durch rhythmisch angeordnete, querlaufende Z-Streifen in Sarkomere unterteilt, welche recht häufig auch M-Streifen aufweisen (Abb. 19). In einzelnen Zellen können sogar alle fünf klassischen Streifen gefunden werden (Abb. 19).

Die Diagnosestellung eines Rhabdomyosarkoms ist nach Morales et al. (1972) vom Nachweis der zwei verschiedenen dicken spezifischen Filamenttypen abhängig. Unspezifische Filamente können auch in normalen Zellen wie Endothel- und Knorpelzellen oder glatten Muskelfasern (Fawcett, 1966) sowie in Zellen eines Tumors (Vorhofmyxom des Herzens, Adenomatoidtumor, undifferenzierte maligne Tumoren) vorkommen (Morales et al., 1972).

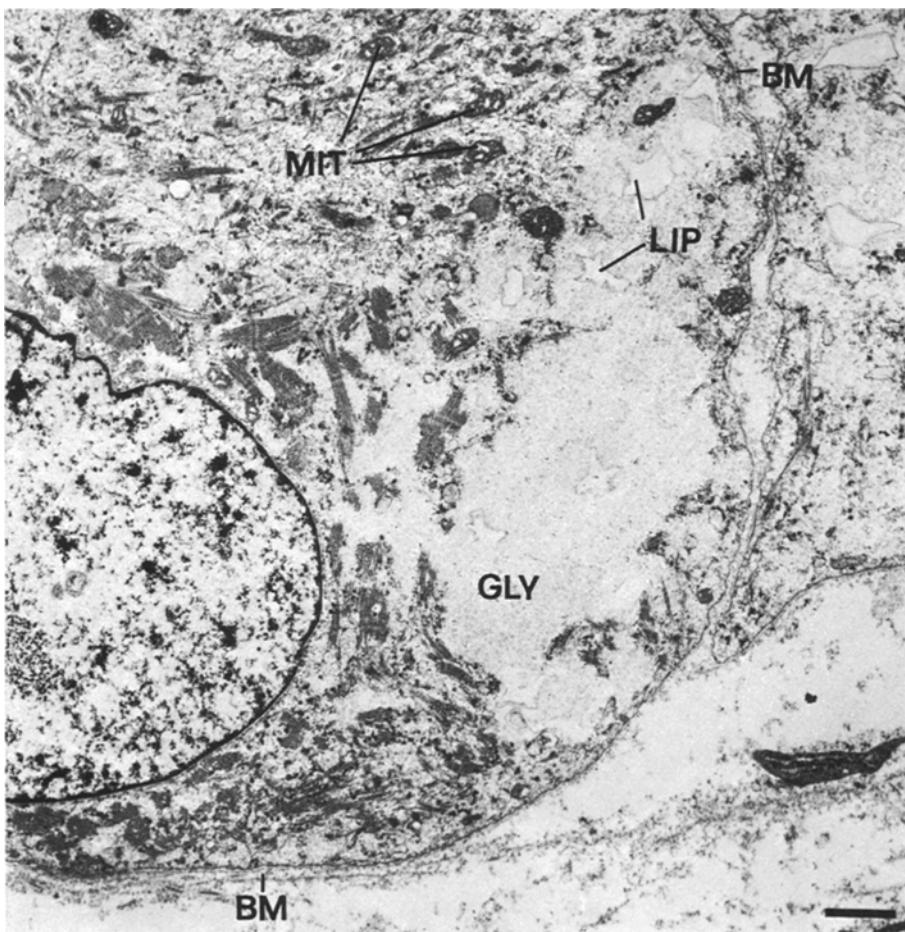


Abb. 21. Kugeliger Rhabdomyoblast mit randständig ausgebildetem Zellkern und spärlichen, unterschiedlich langen, unregelmäßig gruppierten Filamenten. Das Cytoplasma enthält reichlich Glykogen (GLY) und unterschiedlich große Mitochondrien (MIT). BM Basalmembran. 12400×

Andere Zellorganellen sind ganz verschieden häufig ausgebildet. Besonders vielgestaltig sind die Mitochondrien (Abb. 19 und 21). Ribosomen sind häufig nachweisbar, wobei eine deutliche Beziehung zu den Filamenten besteht (Abb. 21 und 22). Lipiddropfen sind in fast allen Zellen ausgebildet. Gelegentlich liegen sie dabei zwischen den Filamenten (Abb. 10, 20–22). Auch Glykogen ist häufig nachweisbar (Abb. 21). Es ist um so reicher vorhanden, je differenzierter die Tumoren sind. Im Gegensatz dazu scheint der Golgi-Apparat (Abb. 19) in wenig differenzierten Zellen besser entwickelt zu sein.

Bei der Ausdifferenzierung der Rhabdomyoblasten können drei Stadien unterschieden werden:

- Primitive mesenchymale Zelle,
- Myofilamentbildung,
- Streifenbildung.

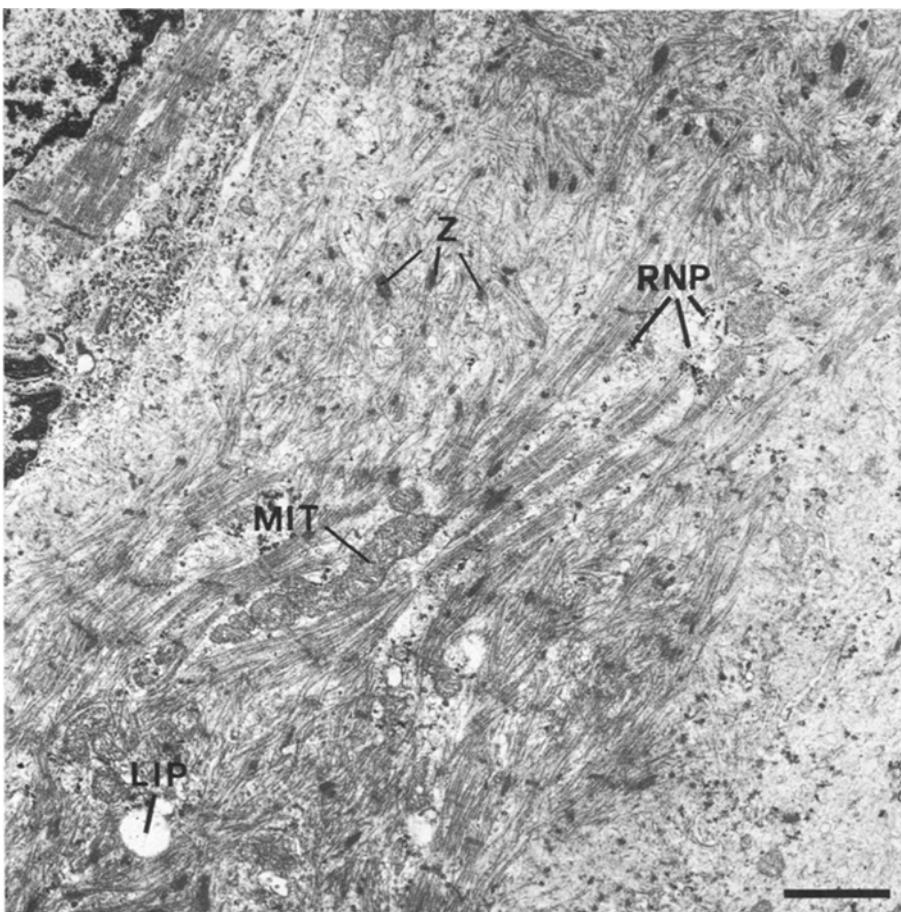


Abb. 22. Rhabdomyoblast mit unregelmäßig angeordneten Fibrillen und Anlagerungen von Ribosomen (RNP). Unregelmäßig verteilte rudimentäre Z-Streifen (Z). Mitochondrien polymorph (MIT). 18200 ×

Alle diese Stadien sind auch innerhalb des embryonalen Rhabdomyosarkoms nachweisbar. Die primitive mesenchymale Zelle ist ovoid oder elongiert und enthält reichlich freie Ribosomen sowie Mikrotubuli. Diese Zellen lassen sich kaum von sog. Satellitenzellen abgrenzen (Allbrook et al., 1971). In bezug auf die Filamentbildung setzt sich immer mehr die Ansicht durch, daß zunächst die dünnen gebildet werden und erst in einem späteren Zeitpunkt die dicken. Unmittelbar nach Bildung der Myofibrillen erscheinen die Z-Streifen. Der Mechanismus der Fibrillenbildung ist noch unklar. Prinzipiell bestehen folgende Möglichkeiten (Allen und Pepe, 1965):

- Direkte Transformation von elongierten Mitochondrien,
- Bildung in Verbindung mit der Zelloberfläche,
- Lineare Aggregation und Fusion von Ribosomen,
- Umwandlung von dünnen in dicke Filamente.

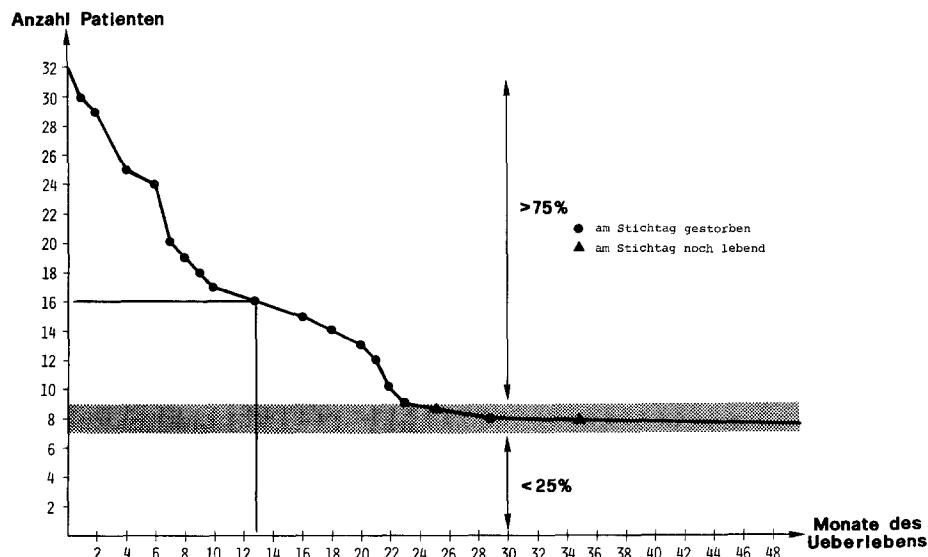


Abb. 23. Absterbekurve aller statistisch auswertbaren Fällen ($n=32$). Mittlere Überlebenszeit 13 Monate

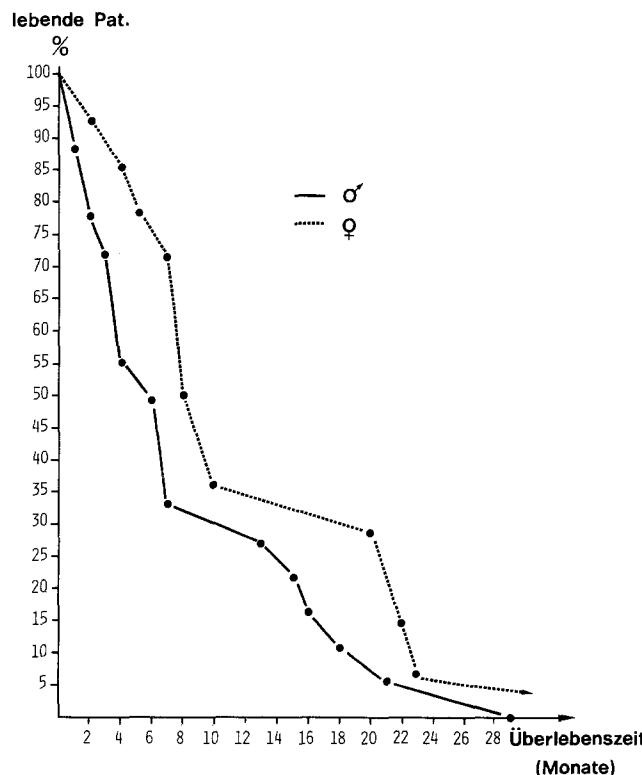


Abb. 24. Prozentuale Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht

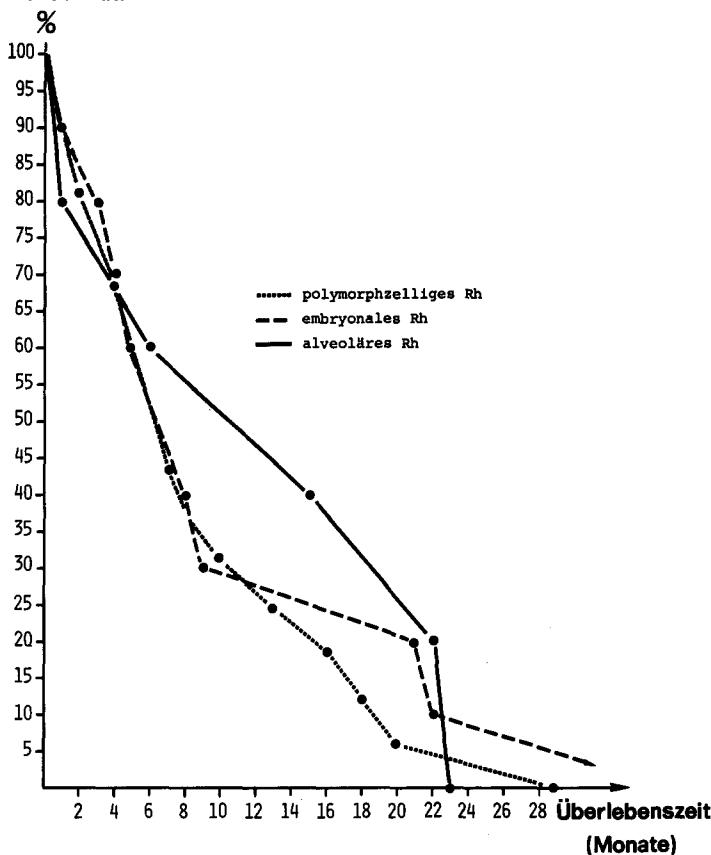
lebende Pat.

Abb. 25. Prozentuale Überlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Typ

Verlauf und Prognose ($n=46$)

Bei den Berechnungen der Überlebenszeit ist als Krankheitsbeginn jenes Datum verwendet worden, an welchem der Tumor zum ersten Mal von einem Arzt festgestellt wurde. In den meisten Fällen ist dieser Zeitpunkt identisch mit jenem der histologischen Untersuchung.

Der Krankheitsverlauf konnte von 46 Patienten in Erfahrung gebracht werden. 13 von ihnen (28,2%) blieben am Leben und 33 (71,8%) sind gestorben. Bei fast allen Fällen ist der Tod innerhalb eines Jahres eingetreten. Mehr als 2 Jahre haben nur zwei Patienten überlebt. Der rasche Verlauf geht auch aus der durchschnittlichen Überlebenszeit nach der Diagnosestellung hervor, welche lediglich 12,3 Monate beträgt. Von den 46 auswertbaren Fällen lebten am Stichtag nur noch 13 Patienten. Die Überlebenszeit bis zu diesem Zeitpunkt beträgt bei 3 von ihnen mehr als 5 Jahre, bei weiteren 4 liegt sie zwischen 2 und 5 Jahren und bei den restlichen 6 Patienten ist sie kürzer als 2 Jahre.

Rezidive sind bei insgesamt 11 Patienten aufgetreten. Von diesen ist nur ein einziger am Stichtag noch am Leben, wobei die Überlebenszeit bis zu diesem Datum 21 Monate beträgt. Die Rezidive manifestieren sich schon wenige Monate nach Auftreten des Primärtumors. Ein solitäres Rezidiv ist in 7 Fällen aufgetreten. In 4 Fällen waren die Rezidive multipel. Solitäre Rezidive fanden sich in 5 Fällen mit einem pleomorphen Rhabdomyosarkom und in je einem Fall mit einem embryonalen

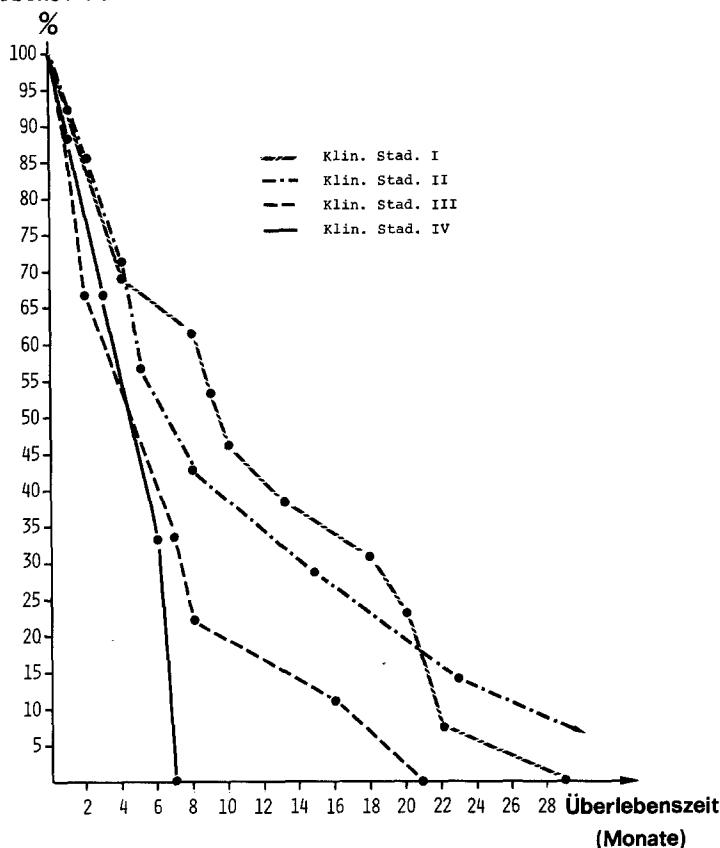
lebende Pat.

Abb. 26. Prozentuale Überlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium

und alveolären Rhabdomyosarkom. Multiple Rezidive scheinen typisch für das embryonale Rhabdomyosarkom zu sein. Auf diesen histologischen Typ entfallen drei derartige Fälle. Ebenfalls multiple Rezidive sind bei einem Patienten mit einem pleomorphen Rhabdomyosarkom aufgetreten. Erstaunlich ist die Tatsache, daß lediglich bei drei Fällen neben einem Rezidiv auch Metastasen aufgetreten sind. Es handelt sich dabei ausschließlich um Patienten mit einem pleomorphen Rhabdomyosarkom.

Metastasen. Von den 33 verstorbenen Patienten ist bei 16 eine Autopsie durchgeführt worden. Lediglich bei zwei Fällen sind dabei keine Metastasen aufgedeckt worden. Einer dieser Patienten starb an einem rasch wachsenden botryoiden Rhabdomyosarkom der Harnblase nach einer Verlaufsdauer von 4 Monaten. Der andere kam im Alter von 14 Tagen an den Folgen einer aggressiven Therapie ad exitum, welche zu einer Agranulocytose geführt hatte. Autoptisch waren bei 14 Fällen Metastasen nachweisbar. In abnehmender Häufigkeit wurden sie in regionären Lymphknoten ($n=10$), Lungen ($n=7$), Pleura ($n=6$), Knochen ($n=5$), Leber ($n=3$) und Myokard ($n=2$) nachgewiesen. Die Metastasierung erfolgt somit lymphogen und hämatogen.

Das Schicksal der Patienten mit einem Rhabdomyosarkom entscheidet sich in den ersten 2 Jahren. In dieser Zeit kommen etwa drei Viertel aller Fälle ad exitum. Patienten, welche zwei oder mehr Jahre ohne Tumormanifestation überleben, können nach Lawrence et al. (1964) als geheilt betrachtet werden. Unsere Resultate stimmen mit dieser Auffassung überein. Um Fälle mit einem noch ungewissen Ausgang eliminieren zu können, sind nur solche Patienten für die Auswertung der Überlebenszeit berücksichtigt worden, deren Diagnose am Stichtag länger als 2 Jahre bekannt

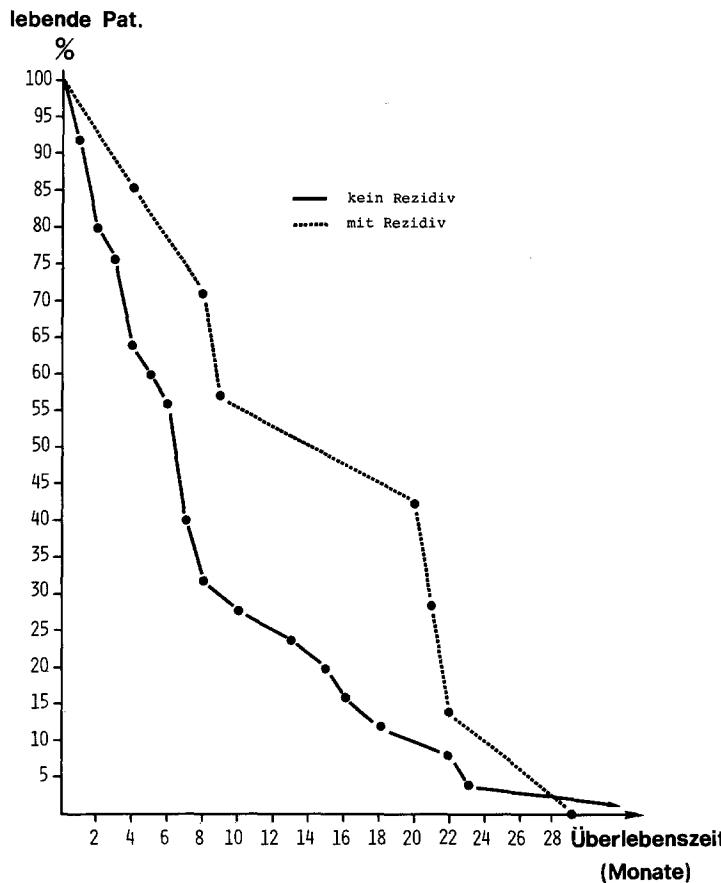


Abb. 27. Prozentuale Überlebensraten in Abhängigkeit vom Verlauf mit oder ohne Rezidiv

Tabelle 5. Verlauf in Abhängigkeit zum klinischen Stadium

Stadium	Lebend	Gestorben	Durchschnittl. Überlebenszeit in Monaten
I	38,1%	61,9%	9,6
II	36,4%	63,6%	7
III	10,0%	90,0%	4,6
IV	—	100,0%	4,6

war. Dies führte dazu, daß 13 Fälle eliminiert werden mußten. Ebenfalls keine Berücksichtigung fand ein weiterer Patient, bei welchem der Tumor erst autoptisch festgestellt wurde. Für die Auswertung standen somit die Daten von 32 Patienten zur Verfügung. Ihre mittlere Überlebenszeit beträgt 13 Monate (Abb. 23). Diese Frist ist praktisch identisch mit der durchschnittlichen Überlebenszeit von 12,3 Monaten aller 46 Patienten, bei welchen der Verlauf überhaupt erfaßt werden konnte.

Die Beurteilung der Prognose erfolgte durch Bestimmung der prozentualen Überlebensraten nach Intervallen von je einem Monat. Untersucht wurde eine Abhängigkeit der Prognose von

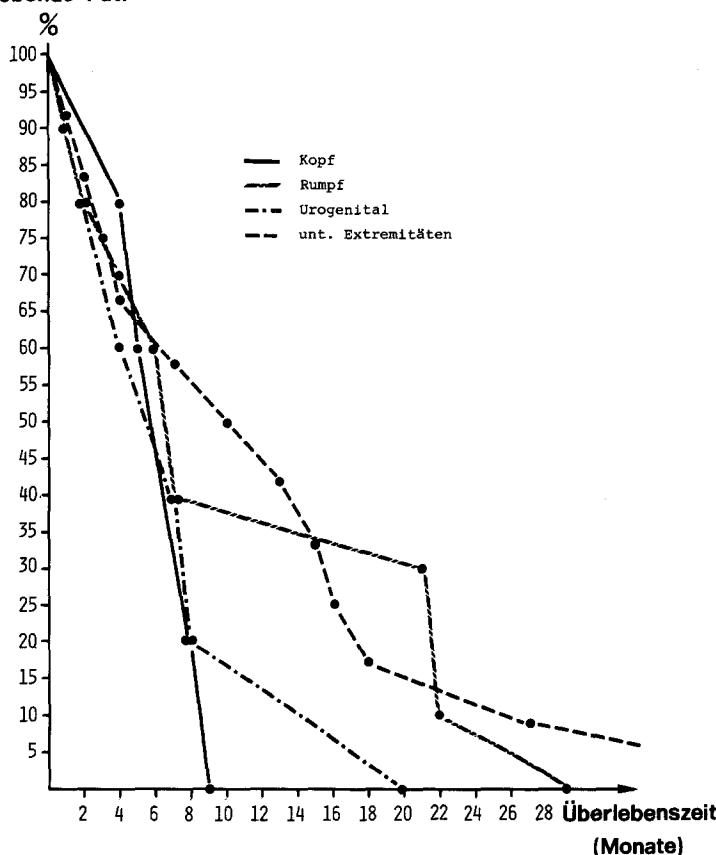
lebende Pat.

Abb. 28. Prozentuale Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

1. Geschlecht,
2. histologischem Typ,
3. klinischem Stadium,
4. Auftreten von Rezidiven,
5. Tumorlokalisierung.

In Anbetracht der kurzen Überlebenszeit müssen die gefundenen Unterschiede klein sein. Statistische Auswertungen haben gezeigt, daß sie nicht signifikant sind. Aus diesem Grunde sollen die gefundenen Resultate nicht überbewertet werden. Sie stellen lediglich Tendenzen dar, welche möglicherweise in einem größeren Kollektiv bestätigt werden könnten.

Beim weiblichen Geschlecht ist die Prognose etwas günstiger als beim männlichen (Abb. 24). Bei den histologischen Typen (Abb. 25) ist der Verlauf praktisch gleich. Von besonderer Bedeutung ist das klinische Stadium. Erwartungsgemäß ist die Prognose um so schlechter, je fortgeschritten das klinische Stadium bei der Diagnosestellung ist (Abb. 26). Die Unterschiede sind dabei in den klinischen Stadien I und II noch geringfügig. Deutlicher werden sie in den klinischen Stadien III und IV. Auch aus Tabelle 5 ist die Bedeutung des klinischen

Tabelle 6. Übersicht über das Untersuchungsgut

Nr.	Ge- schl.	Alter	Klin. Stadium	Diagnose	Überlebens- zeit	Rezidive	Metastasen
1	m	45	IV II A	Brustwand re. Gehörgang	5 1	polymorphzellig embryonal	Aug. 67:7 Juni 74:8
2	f	11	II A	Kniegegend	4	alveolär	—
3	m	15	II A	Fuß re.	4	embryonal	Nov. 73:15 Juli 73:1
4	m	konn.	I	Brustwand re. Oberschenkel	5	alveolär	Mai 71:22 Jan. 74:3
5	f	16	I		4	abheolär- embryonal	—
6	m	21	IV		5	embryonal	—
7	m	32	I	Brustwand	5	polymorphzellig- embryonal	Juli 71:4 ja —
8	m	—	I	Unterschenkel	4	polymorphzellig- alveolär	— — —
9	f	67	I	Oberschenkel re. Oberschenkel re. Fuß re.	4	polymorphzellig	lebt: 20 März 75:2
10	m	53	III		4	polymorphzellig	—
11	f	7	II C		4	abheolär-poly- morphzellig	lebt: 21 ja —
12	m	14	I	über Scapula	5	alveolär	lebt: 20 — —
13	m	7	III	Axilla li.	3	embryonal	lebt: 35 — —
14	m	konn.	III	perianal	5	embryonal	Dez. 72:21 ja —
15	f	6	II A	Gehörgang	1	embryonal	Mai 74:5 — —
16	m	81	I	Oberarm li.	3	polymorphzellig- embryonal	lebt: 53 — —
17	m	4	I	Orbita li.	1	embryonal	lebt: 3 — —
18	f	78	I	Oberschenkel li.	4	polymorphzellig	April 73:4 lebt: 1 — —
19	m	9	I	paratestikular	2	embryonal	— — —
20	f	22	I	Cervix	2	polymorphzellig	lebt: 90 April 68:23 — —
21	f	4	II A	Unterschenkel	4	abheolär- embryonal	Okt. 64:4 Juni 73:22 mehrere Lungen, Pleura, Perikard, Leber, Nieren- und NN-Kapsel, Lymphknoten
22	m	3	I	Harnblase	2	botroid	—
23	f	3	I	Sacralgegend	5	embryonal- alveolär	—

24	m	53	I	Bauchwand	5	polymorphzellig	Dez. 71:29	ja	-
25	f	70	II A	Ellbogen li.	3	polymorphzellig-embryonal	lebt: 25	-	-
26	m	53	III	Gesäß-muskulatur re.	4	polymorphzellig	Aug. 71:7	-	-
27	f	68	III	Vagina	2	alveolar-polymorphzellig	Aug. 60:7	-	Dünndarm, Lymphknoten
28	m	20	III	Retroperitoneum	5	alveolär-polymorphzellig	März 66:1	-	-
29	f	37	II C	Leimgegend	5	polymorphzellig	Nov. 72:2	-	Lunge, Pleura, Herz, Leber, Pankreas, Coecum, NN, Schilddrüse, Wirbelkörper, Lymphknoten
30	m	22	IV	Dammgegend	5	alveolär	Sept. 71:6	-	Lungen, Pleura, Epikard, Magen, Nieren, Hoden, Hypophyse, Dura, Knochen, Lymphknoten
31	f	43	II A	Gesäß-muskulatur re.	4	alveolar-embryonal	April 65:84	-	-
32	m	63	III	Harnblase	2	polymorphzellig	Juli 74:2	-	-
33	f	42	I	Mons Veneris	5	polymorphzellig	Aug. 71:20	-	Leber
34	m	47	II A	Schultergegend re.	3	embryonal	lebt: 44	mehrere	-
35	m	5	II C	Gehörgang re.	1	embryonal	Aug. 67:4	-	-
36	f	6	I	Nasen-Rachen	1	embryonal	Sept. 70:8	-	-
37	m	47	I	Axilla re.	3	polymorphzellig	lebt: 17	mehrere	-
38	f	3	I	Orbita re.	1	embryonal	Mai 67:9	ja	-
39	f	52	I	Oberschenkel re.	4	polymorphzellig	Jan. 65:10	-	Lungen, Pleura, Knochen, Lymphknoten
40	m	48	I	Unterschenkel re.	4	polymorphzellig	lebt: 68	-	-
41	m	53	III	Oberbauch	5	polymorphzellig	Okt. 71:7	-	-
				(retroperitoneal)					Weichteile, Lymphknoten
42	m	57	III	Oberschenkel re.	4	polymorphzellig	Dez. 65:16	-	-
43	m	40	II A	Oberschenkel li.	4	polymorphzellig	lebt: 61	-	-
44	m	68	I	Oberschenkel li.	4	polymorphzellig	Sept. 70:13	-	-
45	m	64	I	Oberschenkel li.	4	polymorphzellig	Feb. 70:18	-	-
46	m	24	I	Unterschenkel re.	2	polymorphzellig	-	ja	-
47	f	51	III	Uterus	2	polymorphzellig	April 74:8	-	Peritoneum
48	f	62		Uterus	2	alveolär-polymorphzellig	-	-	Lymphknoten

Stadiums ersichtlich. Sie zeigt, daß der Verlauf bei den klinischen Stadien I und II noch ähnlich ist. Deutlich schlechter jedoch ist er in den Stadien III und IV. Dies drückt sich sowohl in der Zahl der verstorbenen Patienten aus als auch in der wesentlich kürzeren durchschnittlichen Überlebenszeit.

Das Auftreten eines Rezidivs spielt für den Verlauf keine große Rolle (Abb. 27). Lediglich in bezug auf die mittlere Überlebenszeit finden sich geringe Unterschiede, indem bei Patienten mit einem Rezidiv die mittlere Überlebenszeit etwas länger ist als bei solchen ohne Rezidiv. Von wesentlicher Bedeutung für die Prognose ist die Tumorlokalisierung (Abb. 28). So zeigen Fälle mit einer Lokalisation an den unteren Extremitäten oder am Rumpf einen günstigeren Verlauf als Tumorlokalisierungen im Urogenitalsystem oder im Kopf.

Diskussion

Von den verschiedenen Formen des Rhabdomyosarkoms ist nur der pleomorphe Typ einigermaßen leicht zu diagnostizieren. Diese Tumoren treten im Erwachsenenalter auf, und sie sind vorwiegend an den Extremitäten lokalisiert. Histologisch handelt es sich um ein spindel- bis polymorphzelliges Sarkom, in welchem typischerweise breite, bandförmige Zellen ausgebildet sind mit auffallend großen und gelegentlich multiplen Kernen. Diese Zellen besitzen ein granulierte, ausgeprägt eosinophiles Cytoplasma, in welchem relativ häufig eine Längsstreifung, jedoch nur selten eine Querstreifung nachweisbar ist. Es wird angenommen, daß dieser Tumortyp durch Differenzierung aus quergestreifter Muskulatur entsteht (Patton und Horn, 1962) und sich deshalb ausschließlich in dieser manifestiert.

Die übrigen Formen werden gesamthaft als „juveniles“ Rhabdomyosarkom bezeichnet. Unter diesem Begriff sind das alveolare, das embryonale und das botryoide Rhabdomyosarkom zusammengefaßt. Diese Tumoren entstehen aus perivasculären mesenchymalen Elementen (Willis, 1962) oder aus einem undifferenzierten Mesenchym (Patton und Horn, 1962), welches auch innerhalb des Tumors noch häufig nachgewiesen werden kann. Eine derartige Entwicklung erklärt auch die Tatsache, daß die „juvenilen“ Rhabdomyosarkome überall auftreten können. Die Anwesenheit von Skelettmuskulatur ist dazu nicht erforderlich. Die gleichartige Histogenese erklärt auch die morphologische Verwandtschaft des „juvenilen“ Rhabdomyosarkoms. So sind embryonales und botryoide Rhabdomyosarkom weitgehend gleich gebaut. Etwas weniger deutlich ist die Verwandtschaft dieser beiden Tumortypen mit dem alveolären Rhabdomyosarkom. Histologisch besteht das „juvenile“ Rhabdomyosarkom im wesentlichen aus Rhabdomyoblasten verschiedener Ausdifferenzierung. Beim embryonalen und botryoiden Typ finden sich zudem Herde eines undifferenzierten Mesenchyms. Die wechselnde Mischung dieser beiden Anteile führt zu einem vielfältigen und ungewöhnlichen histologischen Bild. Dies ist der Grund dafür, daß die „juvenilen“ Rhabdomyosarkome häufig verkannt werden.

Für die Diagnosestellung eines Rhabdomyosarkoms ist der Nachweis von Rhabdomyoblasten entscheidend. Allein diese Zellen sind es, welche eine Abgrenzung von anderen Tumoren erlauben. Als Rhabdomyoblasten werden mono-

nucleäre Zellen bezeichnet, welche Myofilamente enthalten (Carlson, 1973). Diese können nur elektronenmikroskopisch dargestellt werden. Im Unterschied zu unspezifischen Filamenten, welche nur in einem einzigen Kaliber auftreten, bestehen die Myofilamente der Rhabdomyoblasten aus einer Population von zwei verschiedenen dicken Fasern. Die dünnen Filamente mit einem Durchmesser von ca. 60–80 Å entsprechen Actinfilamenten. Die größeren Fasern mit einem Durchmesser von 120–150 Å stellen Myosinfilamente dar. In Längsschnitten sind dünne und dicke Filamente alternierend angeordnet. Charakteristisch sind Querschnitte, in welchen die dünnen Filamente hexagonal um eine dicke Faser gruppiert sind, wie bei der adulten Skelettmuskulatur. Bei wenig differenzierten Rhabdomyoblasten sind die Filamente ganz unregelmäßig, willkürlich angeordnet, und sie enthalten in zufälliger Verteilung umschriebene Kondensierungen, welche rudimentären Z-Streifen entsprechen. Bei gut differenzierten Rhabdomyoblasten liegen die Faserbündel mehr oder weniger parallel nebeneinander und sie sind entlang der Zellachse orientiert. Bei derartigen Zellen ist auch leicht eine Querstreifung erkennbar. Die Z-Streifen sind dabei in gleichmäßigen Abständen angeordnet. Relativ häufig lassen sich in der Mitte der Säkukulare die M-Streifen nachweisen. In einzelnen Zellen können sogar alle fünf klassischen Streifen ausgebildet sein. Entgegen der Auffassung von Toker (1968) sind in unserem Material die Streifen auch in solchen Fällen elektronenmikroskopisch nachweisbar, in welchen dies mit konventionellen Methoden nicht gelingt. Über gleiche Resultate berichten auch Morales et al. (1972). Die Tumorzellen können somit die Myofibrillogenese weitgehend nachvollziehen, wie sie auch in der embryonalen Entwicklung der normalen Skelettmuskulatur beobachtet wird (Adams et al., 1965; Patton und Horn, 1962) oder bei der Regeneration von lädierten Muskelfasern (Betz et al., 1966; Carlson, 1973; Jerusalem et al., 1968; Schick und Jerusalem, 1973).

Lichtoptisch sind die klassischen Rhabdomyoblasten spindelige Zellen mit einem eosinophil gefärbten, granulierte Cytoplasma und ovalären, vesikulären Kernen. Die Kerne enthalten meist nur einen solitären, jedoch markanten Nucleolus. Die Rhabdomyoblasten sind somit ganz ähnlich gebaut wie Fibroblasten. Von diesen lassen sie sich durch eine unterschiedliche Beschaffenheit des Cytoplasmas abgrenzen. Besonders leicht gelingt dies in Masson-Trichrom-Färbungen, in welchen sich das Cytoplasma leuchtend rot darstellt. Der Nachweis einer Querstreifung ist nur bei relativ weit ausdifferenzierten Myoblasten möglich. Da diese Zellen jedoch nicht obligat in einem Rhabdomyosarkom vorkommen müssen, gelingt der Nachweis einer Querstreifung bei lichtoptischen Untersuchungen nur in einer Häufigkeit von 30–50% aller Rhabdomyosarkome (Enzinger und Shiraki, 1969; Horn und Enterline, 1958; Lawrence et al., 1964). *Für den Nachweis der Querstreifung sind Spezialfärbcungen unerlässlich.* Am besten bewährt haben sich für diesen Zweck die Phosphor-Wolframsäure-Färbung (PTAH) sowie die Masson-Trichrom-Färbung. Die Querstreifung ist am leichtesten in längs getroffenen bipolaren Myoblasten erkennbar oder in plumpen Zellen mit der Gestalt einer Kaulquappe. Da der histologische Nachweis einer Querstreifung nicht in allen Fällen gelingt, kann das Vorliegen eines juvenilen Rhabdomyosarkoms dann vermutet werden, wenn spindelige, kaulquappenartige oder kugelige Myoblasten mit dem typischen eosinophilen oder fuchsinophilen

Cytoplasma vorhanden sind (Horn und Enterline, 1958; Morales et al., 1972; Patton und Horn, 1962; Stout und Lattes, 1967). Darüber hinaus ist die fibrilläre Beschaffenheit des Cytoplasmas sowie die Anordnung multipler Zellkerne in einer Reihe recht typisch. Gelegentlich kommt es auch zum Auftreten von Zellen mit einem vacuolierten Cytoplasma oder von kugeligen mehrkernigen Riesenzellen mit einem Durchmesser bis zu 200 μ . Andere als die bereits erwähnten Spezialfärbungen sind für die Diagnosestellung von geringem Nutzen (Fine und Horn, 1969). Häufig nachweisbar sind diskrete intracytoplasmatische Glykogeninlagerungen. Der fluoreszenzoptische Nachweis von Myosin kann sehr wertvoll sein (Johnson et al., 1965; Pluess und Johnson, 1968). Er ist aber nicht beweisend für das Vorliegen eines Rhabdomyosarkoms, da Myosin auch in anderen Zellen vorkommen kann, wie beispielsweise in jenen der Leber.

Differentialdiagnostisch sind zahlreiche Veränderungen abzugrenzen. Mehrheitlich handelt es sich dabei um undifferenzierte oder polymorphzellige maligne Tumoren wie Neuroblastome, maligne Lymphome, Angiosarkome und die erst kürzlich beschriebenen, auch außerhalb des Skelets auftretenden malignen Tumoren mit einem dem Ewing-Sarkom ähnlichen Bild (Angervall und Enzinger, 1975) sowie maligne Synovialiome, Fibrosarkome, osteogene Sarkome, Liposarkome und Xanthofibrosarkome. Besonders schwierig kann die Abgrenzung von sog. Pseudosarkomen sein. In diese Gruppe gehören die proliferative Myositis (Enzinger und Dulcey, 1967), die proliferative Fasciitis (Chung und Enzinger, 1975) sowie eigenartige polymorphzellige Vaginalpolypen (Norris und Taylor, 1966). Die Abgrenzung dieser Läsionen ist deshalb besonders wichtig, da es sich bei ihnen um gutartige, tumorartige Veränderungen handelt, welche sich spontan zurückbilden können. Weniger bedeutungsvoll ist die Unterscheidung eines Rhabdomyosarkoms von jenen Tumoren, welche ohnehin Rhabdomyoblasten enthalten können, wie die malignen Mesenchymome oder seltene, vom peripheren Nervengewebe ausgehende Tumoren mit rhabdomyosarkomatösen Anteilen (Woodruff et al., 1973).

Von den insgesamt 48 Rhabdomyosarkomen dieser Untersuchung gehört fast die Hälfte aller Fälle dem pleomorphen Typ an. Embryonales und alveoläres Rhabdomyosarkom sind etwa gleich häufig. Sie machen je ungefähr ein Viertel aller Fälle aus. Am seltensten ist das botryoide Rhabdomyosarkom. Dieser Typ ist nur einmal diagnostiziert worden. Ähnliche Verhältnisse werden auch von anderen Autoren angegeben (Horn und Enterline, 1958; Stout und Lattes,

Makroskopisch ist das botryoide Rhabdomyosarkom charakteristischerweise ein polypoider Tumor. Dies hängt damit zusammen, daß dieser Tumortyp vorzugsweise in Hohlorganen wie der Blase (Clark und O'Connell, 1973; Ghavimi et al., 1973; Tefft und Jaffe, 1973) oder den Gallenwegen auftritt (Davis et al., 1969; Horn und Enterline, 1958) sowie in den Nebenhöhlen des Kopfes (Barnes und Maxwell, 1972; Fu und Perzin, 1976). Seltener Lokalisationen sind das Labium majus (Talerman, 1973), die Vagina (El-Mahdi et al., 1974; Hilgers et al., 1970; Kumar et al., 1976) und der Uterus (Horn und Enterline, 1958; Kumar et al., 1976). Auch beim einzigen von uns beobachteten Fall eines botryoiden Rhabdomyosarkoms sind makroskopischer Apekt und Lokalisation mit Befall der Blase typisch.

Die übrigen Rhabdomyosarkome treten als gewöhnliche Tumorknoten in Er-

scheinung. In Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur sind sie beim pleomorphen (Horn und Enterline, 1958; Keyhani und Booher, 1968) sowie beim alveolären Rhabdomyosarkom (Enzinger und Shiraki, 1969; Horn und Enterline, 1958) überwiegend in der Muskulatur der Extremitäten und des Rumpfes ausgebildet. Beim embryonalen Rhabdomyosarkom dagegen ist ein Befall der Skeletmuskulatur selten. Prinzipiell kann dieser Tumor überall auftreten. So sind als wohl merkwürdigste Lokalisation die mittlere Schädelgrube (Deutsch et al., 1973), das Gehirn (Min et al., 1975) und Kleinhirn (Shuangshoti et al., 1968) beschrieben worden. In unserem Krankengut stellt in Übereinstimmung mit Horn und Enterline (1958) sowie Soule et al. (1968) der Kopf die wichtigste Lokalisation des embryonalen Rhabdomyosarkoms dar. Sie findet sich in annähernd der Hälfte aller unserer Fälle. Die Tumoren sind in der Orbita, im Gehörgang und im Nasopharynx ausgebildet. Dabei handelt es sich offenbar um eine typische Lokalisation (Ashton und Morgan, 1965; Barnes und Maxwell, 1972; Horn und Enterline, 1958; Masson und Soule, 1965; Moore und Grossi, 1959; Potter, 1966). Neben dem Kopf kann auch der Urogenitaltrakt häufig von einem embryonalen Rhabdomyosarkom befallen sein. In unserem Material ist dies bei zwei Patienten der Fall. In der Literatur sind Lokalisationen im Samenstrang (Ghavimi et al., 1973; Hays et al., 1969), in der Prostata (Clatworthy et al., 1973; Ghavimi et al., 1973; Kastendieck et al., 1974; Sarkar et al., 1973; Timmons et al., 1975), in der Harnblase (Clatworthy et al., 1973; Ghavimi et al., 1973; Timmons et al., 1973) und in den weiblichen Genitalien (Ghavimi et al., 1973) beschrieben worden.

Symptome treten beim Rhabdomyosarkom meist nur geringfügig und uncharakteristisch auf. Der häufigste Grund, einen Arzt aufzusuchen, ist die Feststellung eines rasch wachsenden Knotens (Lawrence et al., 1964; Moore und Grossi, 1959). Schmerzen treten nur selten auf (Keyhani und Booher, 1968; Lawrence et al., 1964; Masson und Soule, 1965).

Der *weitere Verlauf* konnte in 46 Fällen erfaßt werden. Gestorben sind 33 (71,8%), und am Leben blieben 13 Patienten (28,2%). Mehr als 5 Jahre lebten lediglich drei Patienten (6,5%). Diese Zahlen sind wesentlich schlechter als die bisher publizierten 5-Jahres-Überlebenschancen, welche zwischen 23 und 36% betragen (Keyhani und Booher, 1968; Linscheid et al., 1965; Pack und Eberhart, 1952; Sutow et al., 1970; Timmons et al., 1975).

Rezidive sind bei insgesamt 11 Patienten aufgetreten, und zwar in den meisten Fällen schon wenige Monate nach Manifestation des Primärtumors. Ein solitäres Rezidiv ist am häufigsten beim pleomorphen Rhabdomyosarkom beobachtet worden. Multiple Rezidive scheinen typisch für das embryonale Rhabdomyosarkom zu sein. Von den 33 verstorbenen Patienten ist bei 16 eine Autopsie durchgeführt worden. Die dabei gefundenen Metastasen weisen offenbar recht typische Lokalisationen auf (Enzinger und Shiraki, 1969; Hays et al., 1969; Horn und Enterline, 1958; Lawrence et al., 1964; Linscheid et al., 1965; Masson und Soule, 1965), sind doch Lymphknoten und Lungen am häufigsten befallen. Hervorzuheben ist auch die überraschend häufige Manifestation der Metastasen im Skelet, was auch Soule et al. (1969) aufgefallen ist. Prinzipiell jedoch können die Metastasen, wie bei anderen hochmaligen Tumoren, überall auftreten. Die Metastasierung erfolgt lymphogen und hämatogen.

Die *Prognose* des Rhabdomyosarkoms ist äußerst schlecht. So beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit aller auswertbaren Fälle lediglich 12,3 Monate. Dieser Wert ist praktisch identisch mit dem von Rivard et al. (1975) angegebenen. Sie finden in einem vergleichbaren, da ebenfalls nicht optimal behandelten Patientengut, eine durchschnittliche Überlebenszeit von 12 Monaten.

Die statistische Auswertung der Überlebenszeit in bezug auf Geschlecht, histologischen Typ des Tumors, klinisches Stadium, Auftreten von Rezidiven und Lokalisation des Tumors, haben keine signifikanten Unterschiede gebracht. Daß für die Prognose der histologische Typ des Tumors, das Geschlecht des Betroffenen und das Auftreten von Rezidiven von geringer Bedeutung sind, wird auch von Soule et al. (1969) und Sutow et al. (1970) beschrieben. Nach den Angaben in der Literatur sind für den weiteren Verlauf das klinische Stadium (Enzinger und Shiraki, 1969; Ghavimi et al., 1973; Rivard et al., 1975) und die Lokalisation des Tumors (Ghavimi et al., 1973; Ghavimi et al., 1975; Lawrence et al., 1964) von Bedeutung. Nicht ausgewertet wurde die Beziehung zwischen Prognose und Therapie. 75% unserer Fälle sind primär nicht als Rhabdomyosarkome erkannt worden. Die durchgeführte Therapie kann deshalb nicht als adäquat bezeichnet werden, so daß eine Auswertung sinnlos erschien. Bei den wenigen tatsächlich als Rhabdomyosarkom behandelten Fällen ist die Verlaufszeit noch zu kurz, um gültige Aussagen machen zu können. In neueren Publikationen hat sich aber gezeigt, daß die Therapie ein wichtiger Faktor für die Prognose des Rhabdomyosarkoms ist (Clatworthy et al., 1973; Donaldson et al., 1973; Ghavimi et al., 1975; Heyn et al., 1974; Heyn, 1975; Holton et al., 1973; Kumar et al., 1976; Pluess, 1975; Rhomberg et al., 1974; Rivard et al., 1975). Die in den letzten Jahren erzielten Fortschritte haben zu einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit auf 22 Monate geführt (Rivard et al., 1975) sowie zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität.

Literatur

- Adams, R.D., Denny-Brown, D., Pearson, C.M.: Diseases of muscle. A study in pathology. Second edition. New York: Harper & Row 1965
- Albertini, von, A.: Histologische Geschwulstdiagnostik. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974
- Allbrook, D.B., Han, M.F., Hellmuth, A.E.: Population of muscle satellite cells in relation to age and mitotic activity. Pathology **3**, 233–243 (1971)
- Allen, E.R., Pepe, F.A.: Ultrastructure of developing muscle cells in the chick embryo. Amer. J. Anat. **116**, 115–148 (1965)
- Angervall, L., Enzinger, F.M.: Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. Cancer (Philad.) **36**, 240–251 (1975)
- Ashton, N., Morgan, G.: Embryonal sarcoma and embryonal rhabdomyosarcoma of the orbit. J. clin. Path. **18**, 699–714 (1965)
- Barnes, P.H., Maxwell, M.J.: Embryonal rhabdo-myosarcoma of middle ear: report of a case with 12 years' survival with a review of the literature. J. Laryng. **86**, 1145–1154 (1972)
- Betz, E.H., Firke, H., Reznik, M.: Some aspects of muscle regeneration. Int. Rev. Cytol. **19**, 203–227 (1966)

- Carlson, B.M.: The regeneration of skeletal muscle—a review. Amer. J. Anat. **137**, 119–150 (1973)
- Chung, E.B., Enzinger, F.M.: Proliferative fasciitis. Cancer (Philad.) **36**, 1450–1458 (1975)
- Clark, M.A., O'Connell, K.J.: An ultrastructural study of embryonal rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the bladder. J. Urol. (Baltimore) **109**, 897–900 (1973)
- Clatworthy, H.W. Jr., Braren, V., Smith, J.P.: Surgery of bladder and prostatic neoplasms in children. Cancer (Philad.) **32**, 1157–1160 (1973)
- Davis, G.L., Kissane, J.M., Ishak, K.G.: Embryonal rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the biliary tree. Report of five cases and a review of the literature. Cancer (Philad.) **24**, 333–342 (1969)
- Deutsch, M., Leen, R., Mercado, R. Jr.: Rhabdomyosarcoma of the middle cranial fossa. Cancer (Philad.) **31**, 1193–1196 (1973)
- Donaldson, Sarah S., Castro, J.R., Wilbur, J.R., Jesse, R.H. Jr.: Rhabdomyosarcoma of head and neck in children. Combination treatment by surgery, irradiation, and chemotherapy. Cancer (Philad.) **31**, 26–35 (1973)
- El-Mahdi, A.M., Marks, R. Jr., Thornton, W.N., Constable, W.C.: Twenty-five-year survival of sarcoma botryoides treated by irradiation. Cancer (Philad.) **33**, 653–656 (1974)
- Enterline, H.T., Horn, R.C. Jr.: Alveolar rhabdomyosarcoma. A distinctive tumor type. Amer. J. clin. Path. **29**, 356–366 (1958)
- Enzinger, F.M., Dulcey, F.: Proliferative myositis. Report of thirty-three cases. Cancer (Philad.) **20**, 2213–2223 (1967)
- Enzinger, F.M., Lattes, R., Torloni, H.: Histological typing of soft tissue tumors. International histological classification of tumors, Nr. 3, World Health Organization, Geneva 1969
- Enzinger, F.M., Shiraki, M.: Alveolar rhabdomyosarcoma. An analysis of 110 cases. Cancer (Philad.) **24**, 18–31 (1969)
- Fawcett, D.W.: The cell—its organelles and inclusions. Philadelphia: Saunders 1966
- Fine, G., Horn, R.C. Jr.: Soft tissue tumors: aids in differential diagnosis. Pathol. Ann. **4**, 211–229 (1969)
- Fu, Y.-S., Perzin, K.H.: Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. A clinicopathologic study. V. Skeletal muscle tumors (rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma). Cancer (Philad.) **37**, 364–376 (1976)
- Ghavimi, F., Exelby, P.R., D'Angio, G.J., Whitmore, W.F. Jr., Lieberman, P.H., Lewis, J.L. Jr., Miké, V., Murphy, M.L.: Combination therapy of urogenital embryonal rhabdomyosarcoma in children. Cancer (Philad.) **32**, 1178–1185 (1973)
- Ghavimi, F., Exelby, P.R., D'Angio, G.J., Cham, W., Lieberman, P.H., Tan, C., Miké, V., Murphy, M.L.: Multidisciplinary treatment of embryonal rhabdomyosarcoma in children. Cancer (Philad.) **35**, 677–686 (1975)
- Gläser, A.: Geschwülste der quergestreiften Muskulatur. In: Klinische Pathologie der Geschwülste. Lieferung 1. Leipzig: Georg Thieme 1974
- Hays, D.M., Mirabal, V.Q., Patel, H.R., Shore, N., Woolley, M.M.: Rhabdomyosarcoma of the spermatic cord. Surgery **65**, 845–849 (1969)
- Hermanek, P.: Klinische Pathologie der Haut- und Weichteiltumoren. Chirurg **45**, 293–308 (1974)
- Heyn, R.M., Holland, R., Newton, W.A. Jr., Tefft, M., Breslow, N., Hartmann, J.R.: The role of combined chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children. Cancer (Philad.) **34**, 2128–2142 (1974)
- Heyn, R.M.: The role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas. Cancer (Philad.) **35**, 921–924 (1975)
- Hilgers, R.D., Malkasian, G.D. Jr., Soule, E.H.: Embryonal rhabdomyosarcoma (botryoid type) of the vagina. A clinicopathologic review. Amer. J. Obstet. Gynec. **107**, 484–502 (1970)
- Holton, Ch.P., Chapman, K.E., Lackey, R.W., Hatch, E.I., Baum, E.S., Favara, B.E.: Extended combination therapy of childhood rhabdomyosarcoma. Cancer (Philad.) **32**, 1310–1316 (1973)
- Horn, R.C. Jr., Enterline, H.T.: Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases. Cancer (Philad.) **11**, 181–199 (1958)
- Jerusalem, F., Lesch, R., Noetzel, H.: Autoradiographische Untersuchungen über die Regeneration am denervierten Rattenmuskel. Dtsch. Z. Nervenheilk. **194**, 128–141 (1968)
- Johnson, D.G.: Trends in surgery for childhood rhabdomyosarcoma. Cancer (Philad.) **35**, 916–920 (1975)

- Johnson, W., Jurand, J., Hiramoto, R.: Immunohistologic studies of tumors containing myosin. Amer. J. Path. **47**, 1139–1156 (1965)
- Kastendieck, H., Altenähr, E., Geister, H.: Das Myosarkom der Prostata. Klinik und Pathologie. Dtsch. med. Wschr. **99**, 392–394 (1974)
- Keyhani, A., Booher, R.J.: Pleomorphic rhabdomyosarcoma. Cancer (Philad.) **22**, 956–967 (1968)
- Kumar, A.P.M., Wrenn, E.L. Jr., Fleming, I.D., Hustu, H.O., Pratt, Ch.B.: Combined therapy to prevent complete pelvic exenteration for rhabdomyosarcoma of the vagina or uterus. Cancer (Philad.) **37**, 118–122 (1976)
- Lawrence, W. Jr., Jegge, G., Foote, F.W. Jr.: Embryonal rhabdomyosarcoma. A clinicopathological study. Cancer (Philad.) **17**, 361–376 (1964)
- Linscheid, R.L., Soule, E.H., Henderson, E.D.: Pleomorphic rhabdomyosarcomata of the extremities and limb girdles. A clinicopathological study. J. Bone Jt. Surg. A **47**, 715–726 (1965)
- Marsden, H.D., Steward, J.K.: Connective tissue tumours. Rec. Res. Cancer Res. **13**, 197–207 (1968)
- Masson, J.K., Soule, E.H.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck. Report on eighty-eight cases. Amer. J. Surg. **110**, 585–591 (1965)
- Meyenburg, H. von: Die quergestreifte Muskulatur. S. 299–486 in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, hrsg. F. Henke und O. Lubarsch. Band IX/1. Verlag von Julius Springer, Berlin 1929
- Min, K.-W., Gyorkey, F., Halpert, B.: Primary rhabdomyosarcoma of the cerebrum. Cancer (Philad.) **35**, 1405–1411 (1975)
- Moore, O., Grossi, C.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck. Cancer (Philad.) **12**, 69–73 (1959)
- Morales, A.R., Fine, G., Horn, R.C. Jr.: Rhabdomyosarcoma: an ultrastructural appraisal. Pathol. Ann. **7**, 81–106 (1972)
- Norris, H.J., Taylor, H.B.: Polyps of the vagina. A benign lesion resembling sarcoma botryoides. Cancer (Philad.) **19**, 227–232 (1966)
- Pack, G.T., Eberhart, W.F.: Rhabdomyosarcoma of skeletal muscle. Report of 100 cases. Surgery **32**, 1023–1064 (1952)
- Patton, R.B., Horn, R.C. Jr.: Rhabdomyosarcoma: Clinical and pathological features and comparison with human fetal and embryonal skeletal muscle. Surgery **52**, 572–584 (1962)
- Plüss, H.J., Johnson, W.W.: Immunhistochemische Untersuchungen auf Myosin in Malignomen des Kindesalters. Schweiz. med. Wschr. **98**, 1668–1670 (1968)
- Plüss, H.J., Sartorius, J., Wagner, H.P., Wyss, M.: Aktuelle Probleme bei soliden Tumoren im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **104**, 634–641 (1974)
- Plüss, H.J.: Conflicts in childhood cancer. Krebsinformation **10**, 47–51 (1975)
- Potter, G.D.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the middle ear in children. Cancer (Philad.) **19**, 221–226 (1966)
- Rhomberg, W., Hellmann, K., Ryall, R.D.H.: Strahlentherapie und ICRF 159 (NSC 129943) in der Behandlung inoperabler Weichteilsarkome. Dtsch. med. Wschr. **99**, 2438–2442 (1974)
- Rivard, G., Ortega, J., Hittle, R., Nitschke, R., Karon, M.: Intensive chemotherapy as primary treatment for rhabdomyosarcoma of the pelvis. Cancer (Philad.) **36**, 1593–1597 (1975)
- Sarkar, K., Tolnai, G., McKay, D.E.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate. An ultrastructural study. Cancer (Philad.) **31**, 442–448 (1973)
- Schick, G., Jerusalem, F.: Ultrastrukturelle Befunde in der frühen Regenerationsphase des denervierten Rattenmuskels. Beitr. Path. **148**, 127–140 (1973)
- Shuangshoti, S., Piyaratn, P., Viriyapanich, P.L.: Primary rhabdomyosarcoma of cerebellum—necropsy report. Cancer (Philad.) **22**, 367–371 (1968)
- Soule, E.H., Mahour, G.H., Mills, St.D., Lynn, H.B.: Soft tissue sarcomas of infants and children: a clinicopathologic study of 135 cases. Proc. Mayo Clin. **43**, 313–326 (1968)
- Soule, E.H., Geitz, M., Henderson, E.D.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the limbs and limb-girdles. A clinicopathologic study of 61 cases. Cancer (Philad.) **23**, 1336–1346 (1969)
- Stout, A.P., Lattes, R.: Tumors of the soft tissues. Atlas of tumor pathology, second series, fasc. 1. Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1967
- Sutow, W.W., Sullivan, M.P., Ried, H.L., Taylor, H.G., Griffith, K.M.: Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma. Cancer (Philad.) **25**, 1384–1390 (1970)

- Talerman, A.: Sarcoma botryoides presenting as a polyp on the labium majus. *Cancer (Philad.)* **32**, 994–999 (1973)
- Tefft, M., Jaffe, N.: Sarcoma of the bladder and prostate in children—rationale for the role of radiation therapy based on a review of the literature and a report of fourteen additional patients. *Cancer (Philad.)* **32**, 1161–1177 (1973)
- Timmons, J.W. Jr., Burgert, E.O. Jr., Soule, E.H., Gilchrist, G.S., Kelalis, P.P.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the bladder and prostate in childhood. *J. Urol. (Baltimore)* **113**, 694–697 (1975)
- Toker, C.: Embryonal rhabdomyosarcoma. An ultrastructural study. *Cancer (Philad.)* **21**, 1164–1170 (1968)
- Willis, R.A.: Pathology of tumours of children. Edinburgh-London: Oliver & Boyd 1962
- Woodruff, J.M., Chernik, N.L., Smith, M.C., Millett, W.B., Foote, F.W. Jr.: Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant “Triton” tumors). *Cancer (Philad.)* **32**, 426–439 (1973)

Eingegangen am 25. Januar 1978