

# Beentumoren op de kinderleeftijd

## Bone tumours at the paediatric age

H. van den Berg, A. Slaar, H.M. Kroon, A.H.M. Taminiau en P. Hoogendoorn

### Samenvatting

Beentumoren op de kinderleeftijd hebben een zeer lage incidentie. Op basis van gegevens van de stichting PALGA konden landelijke incidentiegegevens worden vastgesteld. De incidentie voor de gehele groep beentumoren bij kinderen, waar een biopsie noodzakelijk werd geacht, is 79,3 per 1.000.000 kinderen in de leeftijd tot 19 jaar. De incidentie van de verschillende typen tumoren en hun lokalisatie verschilt sterk per leeftijd. Na revisie blijkt de initiële diagnose bij slechts 60% correct te zijn. Bij 8% van de gereviseerde gevallen is er een verwisseling van maligniteit naar benigniteit of andersom. In geval van een beentumor bij kinderen lijkt centrale beoordeling aangewezen.

*(Ned Tijdschr Oncol 2012;9:5-10)*

### Summary

Bone tumours at the paediatric age have a low incidence. On basis of data of the PALGA registry national data on incidences could be constructed. Incidence for children up to the age of 19 years in which a biopsy was performed was 79.3/1,000,000. The incidence of the various tumour types and the localization differs per age-category. Central reviewing showed that only in 60% of cases a correct diagnosis was made. In 8% malignant tumours were designated as being benign or benign tumours were interpreted to be malignant. In case of a bone tumour in a child central review seems mandatory.

### Inleiding

Gegevens in de literatuur over incidentie en verdeling van de verschillende soorten beentumoren zijn beperkt beschikbaar. Door de lage incidentie is expertise slechts beperkt tot enkele centra. Veelal worden gegevens over incidentie afgeleid uit rapportages van instellingen of uit registraties van samenwerkingsverbanden. Deze gegevens kunnen vaak sterk verschillen. Daarnaast is de diagnostiek van beentumoren niet eenvoudig. In dit artikel rapporteren wij over de incidentie van beentumoren bij kinderen en laten zien dat centrale revisie in veel gevallen noodzakelijk is. Dit artikel vat de gegevens samen van 2 publicaties over incidentie en revisie van bontumoren bij kinderen in Nederland.<sup>1,2</sup>

### Incidentie Methoden

Over de periode van 1 januari 1999 tot 1 januari 2004 werden alle primaire beentumoren geanalyseerd uit het Pathologisch-anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 19 jaar. Verkregen gegevens omvatten geboortjaar, leeftijd bij diagnose, herkomst van het verkregen diagnostisch materiaal naar plaats in het lichaam en de door de patholoog gestelde diagnose. Om incidentie naar leeftijd te bepalen, werden voor de leeftijdssamenstelling van de populatie gegevens verkregen uit de Statline-database van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Voor statistische analyse werd gebruik gemaakt van SPSS. Toegepaste testen

**Auteurs:** dhr. dr. H. van den Berg, MMed, kinderarts-hemato/oncoloog, afdeling Kinderoncologie, Emma Kinderziekenhuis AMC en Commissie voor Beentumoren, mw. drs. A. Slaar, arts, afdeling Kinderoncologie, Emma Kinderziekenhuis AMC, dhr. dr. H.M. Kroon, radioloog, afdeling Radiologie, Leids Universitair Medisch Centrum en Commissie voor Beentumoren, dhr. prof. dr. A.H.M. Taminiau, orthopedisch chirurg, afdeling Orthopedie, Leids Universitair Medisch Centrum en Commissie voor Beentumoren, dhr. prof. dr. P. Hoogendoorn, patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum en Commissie voor Beentumoren. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. H. van den Berg, MMed, kinderarts-hemato/oncoloog, afdeling Kinderoncologie, Emma Kinderziekenhuis AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 30 50, e-mailadres: h.vandenberg@amc.uva.nl

**Trefwoorden:** beentumoren, centrale revisie, incidentie, kinderen

**Key words:** bone tumours, central revision, children, incidence

**Tabel 1.** Tumor met incidentie voor de gehele leeftijdsgroep, de maximale incidentie en leeftijd van maximale incidentie.

Tumor	Incidentie* voor de leeftijdsgroep 0 tot 19 jaar	Hoogste incidentie*	Hoogste incidentie naar leeftijd (jaar)*
aneurysmatische beencyste	5,48	13,82	15
adamantinoom <sup>#</sup>	0,70	3,15	14
chondroblastoom	1,22	7,26	13
chondromyxoid fibroom	0,49	2,13	15
chondroom	7,44	14,14	11
chondrosarcoom <sup>#</sup>	0,39	2,15	16
ewingsarcoom <sup>#</sup>	4,27	11,22	12
fibreuze dysplasie	4,63	9,18	15
fibreus histiocytoom <sup>#</sup>	0,11	2,15	16
niet-ossificerend fibroom	1,98	8,16	12
osteoblastoom	1,26	4,20	14
osteochondroom	35,87	95,52	14
osteosarcoom <sup>#</sup>	6,90	16,10	16
reusceltumor	2,00	3,15	14
solitaire beencyste	2,96	11,70	15
osteoid osteoom	4,83	13,82	15

\*=incidentie per 1.000.000, #=maligne tumor.

waren t-toets, Yates gecorrigeerde Chi-kwadraattoets en Fisher-exacttoets.

*Resultaten*

In totaal werden 1.474 beentumoren in de aangegeven periode opgenomen in PALGA. De gemiddelde leeftijd bij diagnose was 13 jaar; met de 25 en de 75 percentielen respectievelijk op de leeftijden van 10 en 15 jaar. De leeftijds specifieke incidentie over alle leeftijden was 79,30 per 1.000.000 kinderen. Voor jongens was er een significant hogere incidentie van 90,73 ten opzichte van meisjes (67,32;  $p < 0,0001$ ). Incidentie per leeftijdsgroep (0-5, 5-10, 10-15 en 15-19 jaar) nam significant toe ( $p < 0,01$ ). De verdeling van de tumoren naar incidentie en leeftijd met gehele incidentie en hoogste incidentie staat aangegeven in *Tabel 1*. In de kaak was 5% gelokaliseerd, in de rest van de schedel 1%, thorax 2%, wervelkolom 4%, bekken 2%, bovenste ledemaat 24% en onderste ledemaat 62%. Van 62 tumoren was de lokalisatie niet bekend. Analyse naar leeftijd en lokalisatie liet zien dat kinderen tussen 0-4 jaar meer tumoren in de schedel en aangezichtsbeenderen hebben ( $p < 0,001$ ), minder in de onderste ledematen ( $p < 0,0001$ ) en

minder in de romp ( $p < 0,01$ ) in vergelijking met oudere kinderen. De incidentie van beentumoren in de onderste ledematen is verhoogd voor de leeftijd van 10-15 jaar ( $p < 0,01$ ) en voor de leeftijd van 5-9 jaar ( $p < 0,001$ ). Tumoren in het rompgebied worden bij kinderen tussen 10-15 jaar minder gezien ( $p < 0,001$ ). Tumoren van de bovenste ledematen hebben een lagere incidentie voor kinderen tussen 5-10 jaar ( $p < 0,01$ ). De verdeling van tumoren naar lokalisatie en diagnose wordt weergegeven in *Tabel 2*. Nadere analyse liet zien dat chondromen bij kinderen tussen 0-5 jaar vaker in de romp worden gezien ( $p = 0,002$ ), evenals niet-ossificerende fibromen ( $p < 0,001$ ). Osteosarcomen in de schedel en aangezichtsbeenderen zien we vaker bij kinderen tot een leeftijd van 10 jaar ( $p = 0,01$ ). Solitaire beencysten worden frequenter gezien bij patiënten boven 14 jaar ( $p = 0,004$ ).

**Methoden**

**Diagnostische revisie**

Over dezelfde periode (1 januari 1999 tot 1 januari 2004) werden alle gegevens van tumoren van patiën-

Tabel 2. Lokalisatie naar diagnose (%).

	ABC (%)	Adamantinoma (%)	Chondroblastoma (%)	Chondromyxoid Fibroma (%)	Chondroma (%)	Chondrosarcoma (%)	Ewing Sarcoma (%)	FD (%)	Fibrous Histiocytoma (%)	Fibrosarcoma (%)	NOF (%)	Osteoblastoma (%)	Osteochondroma (%)	Osteosarcoma (%)	Giant Cell Tumor (%)	SBC (%)	Osteoid Osteoma (%)	
Skull and facial bones	2.0	0.0	4.5	0.0	0.0	14.3	2.5	55.3	0.0	40.0	0.0	4.3	0.6	5.6	25.0	18.4	1.1	
Axial spine	8.9	0.0	0.0	11.1	0.7	0.0	11.4	1.2	0.0	0.0	0.0	43.5	0.6	0.0	10.0	0.0	15.9	
Axial, nonspinal, nonpelvic	0.0	0.0	0.0	0.0	2.9	0.0	15.2	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	1.6	0.0	0.0	0.0	
Pelvis	5.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	17.7	1.2	0.0	0.0	0.0	8.7	0.6	2.4	0.0	1.9	2.3	
Humerus	17.8	0.0	31.8	11.1	2.2	14.3	11.4	4.7	0.0	0.0	8.3	0.0	11.5	11.1	10.0	33.3	4.5	
Clavicle																		
Scapula																		
Ulna	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	1.2	0.0	0.0	4.2	4.3	4.0	1.6	0.0	3.7	3.4	
Radius																		
Hand	4.0	0.0	0.0	0.0	62.8	14.3	2.5	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0	20.0	0.0	9.1	
Femur	13.9	0.0	18.2	11.1	8.8	28.6	17.7	18.8	0.0	20.0	31.3	8.7	36.0	42.0	0.0	22.2	29.5	
Tibia	37.6	100.0	31.8	55.6	5.8	28.6	16.5	5.9	100	0.0	50.0	13.0	22.7	34.9	10.0	13.0	23.9	
Fibula																		
Foot	6.9	0.0	9.1	0.0	10.2	0.0	1.3	4.7	0.0	20.0	0.0	8.7	6.3	0.0	20.0	5.6	5.7	
Knee	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.3	0.0	5.0	0.0	0.0	
Hip (unspecified)	0.0	0.0	4.5	0.0	0.7	0.0	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	8.7	0.2	0.0	0.0	0.0	1.1	
Lower limb (unspecified)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	1.3	0.0	0.0	20.0	0.0	0.0	1.5	0.8	0.0	0.0	0.0	
Unspecified	3.0	0.0	0.0	11.1	3.6	0.0	1.3	2.4	0.0	0.0	6.3	0.0	6.9	0.0	0.0	1.9	3.4	
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

ABC=aneurysmatische beencyste, FD=fibreuze dysplasie, NOF=niet-ossificerend fibroom, SBC=solitaire beencyste.

ten tot de leeftijd van 19 jaar, bekend bij de Commissie voor Beentumoren (CvB), geanalyseerd. Metastasen van tumoren en hematologische tumoren werden uitgesloten. Vergeleken werd de diagnose zoals gesteld door de inzender en zoals deze werd gesteld na revisie door de CvB. Statistische analyse gebeurde conform de analyses van de gegevens verkregen uit PALGA. Voor de vergelijking van de diagnose gesteld door de verwijzend patholoog en de diagnose bij revisie werd gebruik gemaakt van kappastatistiek. Verwijzers werden ingedeeld naar verwijzers uit van de door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangewezen centra voor beentumoren (Academisch Medisch Centrum, Leids Universitair Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Groningen, Universitair Medisch Centrum St Radboud) versus verwijzers uit andere ziekenhuizen.

### Resultaten

In totaal werden de gegevens van 262 patiënten gerevisieerd. In 25 gevallen bleek er geen exacte diagnose te zijn aangegeven. Uit centra voor beentumoren werden 76 casussen ingestuurd. Onderscheid tussen centra voor beentumoren en overige universitaire centra was zeer beperkt mogelijk, gezien het lage aantal ingezonden gevallen uit de overige universitaire centra (n=19). Van 25 van de 262 gevallen uit de ziekenhuizen die geen centrum voor beentumoren waren, was geen initiële diagnose aangegeven. Dit was bij 5

van de casussen uit centra voor beentumoren het geval. In 64% van de gevallen bleek de initiële histologische diagnose overeen te stemmen met de herziene diagnose (n=170). Voor centra voor beentumoren bleek dit 78% te zijn, voor andere ziekenhuizen bleek dit 59% te zijn (p=0,0036). Indeling naar 'World Health Organization' (WHO)-classificatie en berekening van de mate van overeenstemming is weergegeven in Tabel 3, pagina 8. Kappawaarden hebben daarbij de volgende betekenis: 0,00=slechte overeenkomst, 0,01-0,20=enige overeenkomst, 0,21-0,40=matige overeenkomst, 0,41-0,60=redelijke overeenkomst, 0,60-0,80=belangrijke overeenkomst, 0,81-0,99=nagenoeg volledig, 1,00=volledige overeenkomst. Overeenstemming over maligniteit versus benigniteit is weergegeven in Tabel 4, pagina 8. In Tabel 5, pagina 9, is dit voor de individuele casus weergegeven.

### Discussie

Bij het bestuderen van literatuurgegevens over incidentie en diagnosestelling van beentumoren komt men meerdere problemen tegen. In de eerste plaats zijn de gegevens vaak afkomstig na beoordeling door een plaatselijke patholoog. Rapporten over belangrijke verschuivingen na centrale revisie werden beschreven. Een ander probleem met literatuurgegevens is de vaak selectieve inclusie door rapportage vanuit een secundair of tertiair centrum of vanuit de registratie

**Tabel 3.** Kappawaarden met betrouwbaarheidsinterval.

WHO-categorie	Centra voor beentumoren	Overige ziekenhuizen
kraakbeentumoren	0,84 (0,65-1)	0,77 (0,67-0,87)
osteogene tumoren	0,74 (0,59-0,89)	0,29 (0,13-0,44)
bindweefsel tumoren en fibreuze dysplasie	0,64 (0,32-0,96)	0,77 (0,66-0,89)
Ewing/primitieve neuro-ectodermale tumoren	0,95 (0,85-1)	0,93 (0,80-1)
diversen	0,44 (0,12-0,77)	0,49 (0,34-0,65)

WHO='World Health Organization'.

van een studiegroep. Een dergelijke vertekening heeft de PALGA-registratie niet. De incidentiecijfers moeten echter duidelijk worden gedefinieerd als zijnde de incidentiecijfers voor beentumoren waar een biopsie is verricht. In de klinische praktijk wordt bij tumoren, die radiologisch indolent lijken, een afwachtend beleid geadviseerd zonder aanvullende weefseldiagnostiek. Deze tumoren zijn dan ook niet in de PALGA-registratie opgenomen. Wel kunnen interpretatieverschillen bestaan op basis van de radiologie en de ervaring van de beoordelaars van de foto's. Een aantal tumoren zullen dan ook gebiopteerd zijn, terwijl bij revisie van de beeldvorming door anderen geen biopsie zou zijn verricht. Derhalve zal de incidentie van niet-maligne tumoren aanzienlijk hoger liggen dan hier gerapporteerd. De maligne tumoren zullen bij een afwachtend beleid namelijk uiteindelijk wel zijn gebiopteerd. De gegevens uit de PALGA-registratie kunnen wel een ander probleem vertonen, waar sommige artikelen ook mee te kampen hebben. Gegevens kunnen gebaseerd zijn op niet-centraal gereviseerde herbeoordelingen. Vaak wordt bij revisie de diagnose herzien. Zo beschreven Harris et al. dat slechts bij 58 van 93 gevallen

een correcte diagnose was gesteld.<sup>3</sup> Voor fibreuze histiocytomen was dit in 33% van de gevallen, voor osteosarcomen in 75% van de gevallen en bij 80% van de chondrosarcomen. Ook ander auteurs vonden dergelijke discrepanties.<sup>4-7</sup> De mate van overeenkomst verschilt per aandoening. De zeer goede concordantie voor ewingsarcomen is niet onbegrijpelijk gezien de discriminatiemogelijkheden op basis van immunologie en tumorcytogenetica. Toch moet er worden geconcludeerd dat in 40% van alle gevallen geen correcte diagnose wordt gesteld. Gaan we ervan uit dat de diagnoses gesteld op de pathologie en radiologisch onderzoek van tumoren, die niet werden ingestuurd voor revisie door de CvB, wel correct waren, dan is nog steeds bij 1 op de 10 gevallen de diagnose niet correct. Het verschil tussen negatieve kappawaarde en de hoge specificiteit bij biopsien uit niet-beentumorcentra lijkt met elkaar in tegenspraak. De kappawaarde geeft echter de mate van concordantie aan tussen beoordelaars, terwijl specificiteit een indicatie is voor het niet hebben van een bepaald kenmerk bij een bepaalde aandoening. Verontrustend is dat op de wel voor revisie ingezonden gevallen bij 8%

**Tabel 4.** Initiële diagnose versus diagnose na revisie naar maligneïtaard (aantallen patiënten).

	Centra voor beentumoren	Overige ziekenhuizen
maligniteit bevestigd	38	15
benigniteit bevestigd	34	155
benigne tumor aanvankelijk als maligne geïd	2	5
maligniteit niet herkend	2	11
sensitiviteit	0,95	0,75
specificiteit	0,94	0,93
kappa-index met betrouwbaarheidsinterval	0,94 (0,79-1)	-0,054 (-0,11-0,00)

**Tabel 5.** Verschuivingen naar maligniteitsaard na revisie door Commissie voor Beentumoren.

	Referring Center/Hospital	Diagnosis at Referral	Diagnosis After Review
From benign to malignant	Bone tumor center	Chondroma	Chondrosarcoma
		Osteoblastoma	Chondrosarcoma
	Non-bone tumor center	No diagnosis	Adamantinoma
		Osteochondroma	Chondrosarcoma
		Aneurysmal bone cyst	Osteosarcoma
		No diagnosis	Osteosarcoma
		Chordoma	Chondrosarcoma
		Fibrous dysplasia	Adamantinoma
		Fibrous dysplasia	Adamantinoma
		Aneurysmal bone cyst	Osteosarcoma
		Osteoblastoma	Osteosarcoma
		No diagnosis	Osteosarcoma
		No diagnosis	Osteosarcoma
		From malignant to benign	Bone tumor center
Osteosarcoma	Osteochondroma		
Non-bone tumor center	Osteosarcoma		Aneurysmal bone cyst
	Hemangioendothelioma		Osteochondroma
	Osteosarcoma		Aneurysmal bone cyst
	Chondrosarcoma		Osteochondroma
	Chondrosarcoma		Osteochondroma

initieel geen goed onderscheid werd gemaakt tussen benigniteit en maligniteit. Benadrukt moet worden dat voor correcte diagnosestelling expertise van zowel radioloog als patholoog noodzakelijk zijn. Ongeacht deze punten kan toch worden aangenomen dat osteochondromen de meest frequente beentumoren zijn, gevolgd door aneurysmatische beencysten. De verdeling komt redelijk overeen met de gegevens van Mulder et al., Senac et al. en Spjut et al.<sup>8-10</sup> Dahlin et al. en Huvos et al. noemen een veel groter aantal maligne beentumoren.<sup>10</sup> Verschillen bestaan wel met registraties van maligniteiten. In vergelijking met de 'Surveillance, Epidemiology and End Results' (SEER)-registratie is de genoemde incidentie voor osteosaromen (7,0 per 1.000.000) voor kinderen van 10 tot 18 jaar bij ons aanmerkelijk hoger, te weten 12,2 per 1.000.000.<sup>11</sup> SEER is de kankerregistratie in de Verenigde Staten onder auspiciën van het 'National Cancer Institute'. Deze verschillen zijn moeilijk te verklaren. Een bron kan liggen in de beperking van de SEER-registratie tot bepaalde staten, hetgeen aanleiding kan geven tot verschillen met nationale gegevens, zoals in PALGA. Illustratief voor regionale verschillen is de Zweedse publicatie, welke laat zien dat in geürbaniseerde gebieden een hogere incidentie wordt gezien.<sup>12</sup> Nederland zou in vergelijking met de Zweedse situatie als geheel geürbaniseerd kunnen gelden. Daarnaast is een verband tussen osteosaromen en grotere lichaamshoogte, hetgeen aan de hogere

incidentie in Nederland voor osteosaromen zou kunnen bijdragen.<sup>13</sup>

Met betrekking tot de lokalisatie van de beentumoren zien we op jonge leeftijd een sterke vertegenwoordiging van tumoren van schedel en aangezicht. Op latere leeftijd zijn de tumoren aan de ledematen in sterkere mate aanwezig.

## Conclusie

Beentumoren op de kinderleeftijd hebben een zeer lage incidentie. De incidentie voor de gehele groep beentumoren, waar een biopsie noodzakelijk werd geacht, is 79,3 per 1.000.000 kinderen in de leeftijd tot 19 jaar. De incidentie van de verschillende typen tumoren en de lokalisatie verschilt sterk per leeftijd. Na revisie blijkt de initiële diagnose bij slechts 60% correct te zijn. Bij 8% van de gereviseerde gevallen is er een verwisseling van maligniteit naar benigniteit en andersom. Voor correcte behandeling en optimale kansen van overleving is dit een belangrijke discrepantie. In geval van een beentumor bij kinderen is dan ook centrale beoordeling aangewezen.

*De gegevens over incidentie in dit manuscript zijn gebaseerd op gegevens van de PALGA-registratie en zijn uitgebreider beschreven in 'Incidence of biopsy-proven bone tumors in children. A report based on the Dutch pathology registration 'PALGA'. H. van den Berg et al.,*

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Literatuurgegevens over incidentie van beentumoren kunnen een sterke 'bias' hebben op basis van selectieve rapportage vanuit gespecialiseerde centra en registraties.
2. Voor een correcte diagnose is beoordeling door een ervaren panel van experts noodzakelijk. In Nederland is dat de Commissie voor Beentumoren.

*J Pediatr Orthop 2008;28:29-35. De gegevens over de diagnostische revisie zijn gebaseerd op de gegevens van de Commissie voor Beentumoren en zijn uitgebreider beschreven in 'Results of diagnostic review in pediatric bone tumors and tumorlike lesions', H. van den Berg et al., J Pediatr Orthop 2008;28:561-4. Voor publicatie werd toestemming verkregen van Wolters Kluwer Health.*

## Referenties

1. Van den Berg H, Kroon HM, Slaar A, Hogendoorn P. Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration 'PALGA'. *J Pediatr Orthop 2008;28:29-35.*
2. Van den Berg H, Slaar A, Kroon HM, Taminiau AH, Hogendoorn P. Results of diagnostic review in pediatric bone tumors and tumorlike lesions. *J Pediatr Orthop 2008;28:561-4.*
3. Harris M, Hartley AL, Blair V, Birch JM, Banerjee SS, Freemont AJ, et al. Sarcomas in north west England: I. Histopathological peer review. *Br J Cancer 1991;64:315-20.*
4. Shiraki M, Enterline HT, Brooks JJ, Cooper NS, Hirschl S, Roth JA, et al. Pathologic analysis of advanced adult soft tissue sarcomas, bone sarcomas, and mesotheliomas. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Cancer 1989;64:484-90.*
5. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer 1986;58:306-9.*
6. Presant CA, Russell WO, Alexander RW, Fu YS. Soft-tissue and bone sarcoma histopathology peer review: the frequency of disagreement in diagnosis and the need for second pathology opinions. The Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol 1986;4:1658-61.*
7. Hasegawa T, Yamamoto S, Nojima T, Hirose T, Nikaido T, Yamashiro K, Matsuno Y. Validity and reproducibility of histologic diagnosis and grading for adult soft-tissue sarcomas. *Hum Pathol 2002;33:111-5.*
8. Mulder JD, Schutte HE, Kroon HM. Radiologic atlas of bone tumors. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2011.
9. Senac MO, Isaacs H, Gwinn JL. Primary lesions of bone in the 1st decade of life: retrospective survey of biopsy results. *Radiology 1986;160:491-5.*
10. Spjut HJ, Ayala AG. Skeletal tumors in children and adolescents. *Hum Pathol 1983;14:628-42.*
11. Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer 1995;75:203-10.*
12. Larsson SE, Lorentzon R. The geographic variation of the incidence of malignant primary bone tumors in Sweden. *J Bone Joint Surg Am 1974;56:592-600.*
13. Percy C, Young JL Jr, Muir C, Ries L, Hankey BF, Sobin LH, et al. Cancer. Introduction. *Cancer 1995;75:140-6.*

*Ontvangen 28 juni 2011, geaccepteerd 28 oktober 2011.*