

Csecsemőkori nyaki lokalizációjú neuroblastoma

Árvai Krisztina,¹ Tóth Judit,¹ Németh Tamás,² Kiss Csongor,¹
Molnár Péter,² Oláh Éva¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
¹Gyermekklinika, ²Pathológiai Intézet, Debrecen

A szerzők egy egyhónapos csecsemő esetét ismertetik, akinek nyaki lokalizációjú neuroblastomája légzési nehezítettséget, kompressziós tüneteket okozott. Részleges sebészi eltávolítást követően – a kedvező DNS-index és a remisszióval kecsegtető életkor ellenére – az újabb tumornövekedés és a metastasisok megjelenése szükségessé tette a citosztatikus kezelést. A standard OPEC/OJEC protokollok után is megfigyelhető residualis tumor miatt interferon- és retinsav-kezelést alkalmaztunk. A gyermek jelenleg 4 és 1/2 éves, klinikailag remisszióban van, somatomentális fejlődése megfelelő. A diagnózis felállításától 54 hónap, a kezelés befejezésétől 36 hónap telt el. Noha a csecsemőkori neuroblastoma kedvező prognózisa, differenciációra való hajlama a citosztatikus kezelést többnyire elkerülhetővé teszi, a bemutatott eset azt igazolja, hogy az életkor és a tumor biológiai tulajdonságai mellett a vitális funkciókat akadályozó lokalizáció is terápiás indikációt jelenthet. *Magyar Onkológia* 47:89–95, 2004

The case of a one-month-old patient admitted to the Department of Pediatrics (Medical and Health Science Center, Debrecen University) because of respiratory distress caused by a cervical mass compressing the upper respiratory pathways is presented. The mass could only be partially removed, the histological diagnosis proved to be neuroblastoma (SBCT: "small blue cell tumor"). Despite the fact that the DNA index of tumor cells (ploidy measurements) and the age of the patient suggested a favourable prognosis, the tumor continued to grow and metastases appeared. Because of symptoms of compression exerted on the respiratory system by the tumor, chemotherapy had to be applied. Since a standard OPEC/OJEC chemotherapeutic protocol proved to be not entirely effective and a residual tumor was still present, retinoic acid and interferon treatment was introduced. Presently, 4 years after the diagnosis, the patient is in complete remission and can be considered to be cured. The case presented here demonstrates that despite the favorable prognosis of the majority of infant neuroblastomas, in some cases the anatomic location of the tumor, leading to disturbance of vital functions, may serve as indication of chemotherapy. Our experience also proved the efficacy of retinoic acid and interferon treatment in relapsed neuroblastoma. *Árvai K, Tóth J, Németh T, Kiss C, Molnár P, Oláh É. Cervical neuroblastoma in an infant. Hungarian Oncology* 47:89–95, 2004



Bevezetés

A neuroblastoma a leggyakrabban előforduló extracranialis neurogén szolid tumor gyermekkorban. A gyermekkori malignus betegségek 8–10%-át adja. Egy Északkelet-Magyarország két megyéjét magába foglaló epidemiológiai felmérés sze-

rint a gyermekkori daganatok 9%-a bizonyult neuroblastomának (9). A betegek átlagéletkora 2 év, az esetek 1/3-át 1 éves kor alatt, 2/3-át 5 éves kor alatt diagnosztizáljuk, ritka a 10 év feletti megjelenés. A betegség incidenciája a 15 év alatti fehér gyermekekben 10,5/1 millió/év és 8,8/1 millió/év a 15 év alatti fekete gyermekek között (5). A gyermekkori neuroblastomák az embryonális daganatok közé tartoznak; közös jellemzőjük, hogy a velőléc olyan migráló neuroectodermális sejtjeiből származnak, melyek célszerve(i) normális viszonyok között a mellékvese velőállománya és/vagy a sympathicus idegrendszer (WHO 2000. ICD-O kód: 9500/3) (16).

Közlésre érkezett: 2003. június 23.
Elfogadva: 2003. szeptember 8.

Levelezési cím: Dr. Árvai Krisztina,
DEOEC Gyermekklinika, 4012, Debrecen,
Nagyerdei krt. 98., tel.: 52-432-283, fax: 52-414-992,
E-mail: arvai.k@freemail.hu

Változatos lokalizációjából és hisztopatológiai különbségeiből adódóan a betegség számos megjelenési formájával találkozhatunk. A sympathicus idegrendszeri lánc mentén bárhol kialakulhat, leggyakoribb az abdominalis manifesztáció, ezen belül az adrenalis eredet. A primer tumor lokalizációja szerinti megoszlás és a tumor terjedése az életkortól függően különböző. Csecsemőkorban a thoracalis és cervicalis, gyermekkorban az adrenalis és a primeren disszeminált tumor a gyakoribb.

A lymphogen és haematogen szóródás következtében fellépő metastasisok a regionalis és a távoli nyirokcsomókban, a májban, csontokban, csontvelőben és a bőrben gyakoriak.

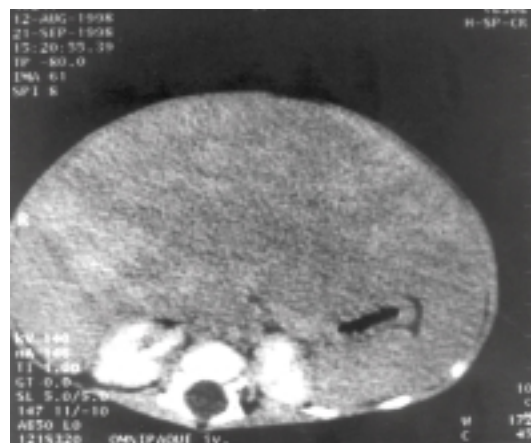
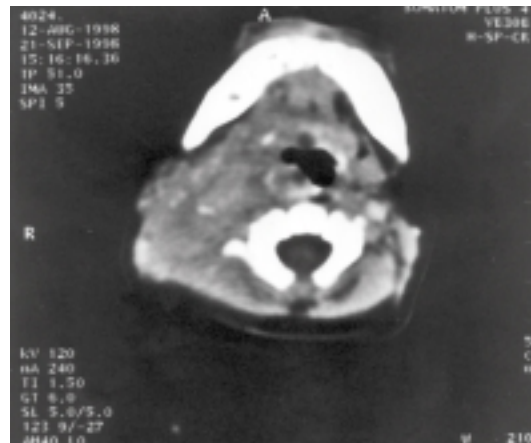
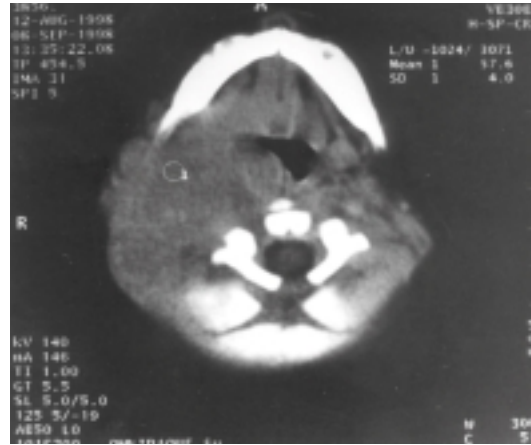
A csecsemőkori neuroblastoma spontán regresszióra hajlamos, az egy év alatti esetek többsége, mintegy 60%-a spontán regrediál és/vagy differenciálódik (20).

Közleményünkben egy csecsemőkori nyaki lokalizációjú neuroblastoma esetét ismertetjük, melyben az okozott légzési nehezítettség, kompressziós tünetek miatt kemoterápiás kezelésre, majd retin-sav-, interferonkezelésre kényszerültünk.

Esetismertetés

Az egy hónapos csecsemő a nyak jobb oldalán elhelyezkedő, rapídan növekedő terime miatt került felvételre, amely intubálást is szükségessé tevő légzésszavart okozott. A nyaki UH-vizsgálat a nyak jobb oldalán submandibularisan egy 3,4x5 cm-es nagyságú szolid terimét igazolt. Az ekkor készült nyaki CT-n jobb oldalon submandibularisan a m. sternocleidomastoideust infiltráló, a supraglotticus régiót is beszűkítő lágyrész-denzitású szövet látszott (1. ábra). A súlyos légzésszavar miatt sürgős műtetre került sor, amely során a nagyereket is beszűrő daganat 4/5 részét sikerült eltávolítani. A szövettani vizsgálat differenciálatlan neuroblastomát igazolt abortív rozettaképződés jeleivel, valamint kevés ganglionaris differenciációval (6, 7, 8, 9. ábra). A daganatsejtek DNS-tartalmának meghatározása számítógépes image analízis segítségével történt. A DNS-index 1,63, azaz triploid volt. A sejtciklus fázisainak megoszlása a következő volt: G1 fázis: 88,1%, S fázis: 10,2%, G2 fázis: 1,7%. A szérumszint noradrenalin szint ötszörös, a szérumszint adrenalin hétszörös, a szérumszint LDH hatszoros koncentrációt ért el, a szérumszint dopamin- és a vizelettel ürülő catecholamin-értékek a normális tartományban voltak. Csontvelői érintettség nem igazolódott. A csecsemőkori formák spontán regressziós hajlama ismeretében és reményében a citosztatikus kezelést halasztottuk. A csecsemő műtete után már 3 nappal újra jelentkező légzési panaszai miatt ismételt nyaki CT-vizsgálatra került sor, amelyen egy újra megnövekedett – ismét légzésszavarhoz vezető – terime volt látható bevézésnek vagy calcificatióknak megfelelő hyperdens területekkel. A terime a környezetétől nem határolódott el és medial felé elérte a középvonalat (2. ábra). A kezdetben észlelt mérsékelt hepatomegalia kifejezettebbé vált, a máj 10 cm-rel meghaladta a jobb bordaívét. A hasi CT-vizsgálat diffúz májme-

tastasisokra utalt (3. ábra). A légzésszavarhoz vezető újabb tumornövekedés és a hepatomegalia a kemoterápiás kezelést elkerülhetetlenné tette. Az alternatív OPEC/OJEC ciklusok (1. táblázat) hatására a tumor kifejezett regressziója követke-



1. ábra. A felvételőrr készült nyaki CT-n jobb oldalon submandibularisan a m. sternocleidomastoideust infiltráló, a hangrést szűkítő 5,5x3,5 cm-es lágyrész-denzitású szövet látszik. A laesio a kontrasztanyagot halmozza. Szerkezete homogén. Az elváltozás egészen a supraclavicularis területig követhető.

2. ábra. A műtétet követően készült nyaki CT-n a nyak jobb oldalán a koponyaaltól a supraclavicularis árokig terjedő 4x2,5x3,5 cm nagyságú, bevézésnek vagy calcificatióknak megfelelő pontszerű hyperdens területeket tartalmazó, mérsékelt halmozást mutató terime. Az elváltozás környezetétől nem határolódik el. Medial felé a folyamat eléri a középvonalat, a hypopharynxot és a gége supraglotticus részét jobb oldalon szűkíti.

3. ábra. Hasi CT: a máj bal lebenye nagyobb a jobb lebenyénél, caudalis széle 2 cm-rel meghaladja a crista ívét, bal oldali széle a hátsó axillaris vonalig ér, itt a lép és a mellkasfal közé kerül. A parenchyma diffúz durvább szerkezetű, inhomogén. A lép nem nagyobb, de azt a megnagyobbodott máj a bal ve-sével együtt medial felé dislocálja.

1. táblázat. Az általunk alkalmazott OPEC/OJEC kemoterápiás protokoll

OPEC	OJEC
Vincristin 1,5 mg/m ² iv. bolus	Vincristin 1,5 mg/m ² iv. bolus
Cyclophosphamide 600 mg/m ² iv. bolus	Cyclophosphamide 600 mg/m ² iv. bolus
Etoposide 200 mg/m ² 4h alatt	Etoposide 200 mg/m ² 4h alatt
Cisplatin 80 mg/m ² /24h	Carboplatin 500 mg/m ² iv. 1h alatt

zett be, a hepatomegalia csökkent, majd megszűnt, a beteg klinikailag remisszióba került. A csecsemő a citosztatikus kezelést jól tolerálta, somatentalis fejlődése megfelelő volt. A kontroll nyaki CT-n a nyak jobb oldalán az erek től el nem határolható, kb. 1 cm-es lágyrészenzítésű residualis szövet még megfigyelhető volt (4. ábra). A hasi CT metastasisokat nem detektált, a máj nagysága, parenchymaszerkezete és denzitása normális volt (5. ábra). 5 hónappal a diagnózis felállítását követően állapotfelmérés céljából MIBG scan vizsgálatot végeztünk, amely a primer régióban residualis aktív tumorszövet jelenlétére utalt. Ekkor interferon- és cisz-retinsav-kezelés mellett döntöttünk (Roferon 3 ME/m² sc. kétnaponta, Roaccutan 120 mg/m² per os naponta). 3 hónap elteltével a megismételt nyaki CT patológias nyaki nyirokcsomót vagy kóros nyaki terimét nem mutatott, s az egyidejűleg készült MIBG scan vizsgálat sem utalt aktív tumorszövet jelenlétére. Az interferon- és cisz-retinsav-kezelést még 9 hónapig folytattuk.

A gyermek jelenleg 4 és 1/2 éves, klinikailag remisszióban van, somatentalis fejlődése megfelelő. A diagnózis felállításától 54 hónap, a kezelés befejezésétől 36 hónap telt el.

Megbeszélés

A neuroblastoma egy szövettanilag és genetikailag heterogén tumor, melynek kimenetelét az életkori sajátosságok, a szövettani típus, a genetikai jellemzők egyaránt befolyásolják.

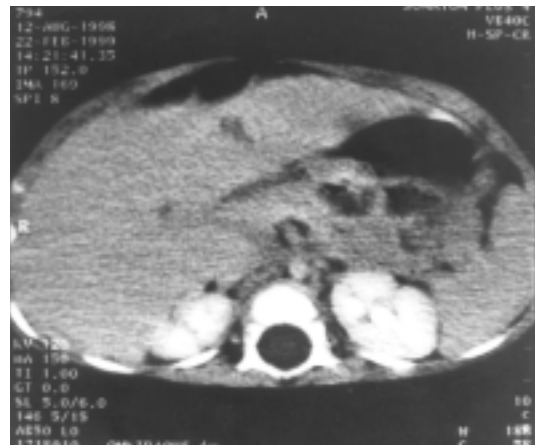
4. ábra.

Az OPEC/OJEC-kezelés befejezése után készült nyaki CT-n a nyak jobb oldalán a carotisvilla magasságában az erek től el nem határolhatóan egy kb. 1 cm-es lágyrészenzítésű szövet, amely residuumnak felel meg.



5. ábra.

Az OPEC/OJEC kezelés befejezése után készült hasi CT-n a máj nagysága, a parenchyma szerkezete, denzitása, kontraszthalmozása megtartott. A lép normális nagyságú, homogén.



Diagnózis

A diagnózis felállításában és az esetleges metastasisok kimutatásában a képalkotó eljárások (UH, CT), a neuronspecifikus enolase (NSE), a szérumból katecholaminok, a katecholaminok vizelettel kiválasztódó metabolitjainak – vanillinmandulasav, homovanillinsav (VMA, HVA) – meghatározása, és a primer tumorból nyert minta szövettani feldolgozása vannak segítségünkre, míg a kiterjedés megítélésében MIBG scintigraphiára támaszkodhatunk. A csontvelő érintettsége csontvelőpunctióval, a tumor biológiai jellemzői a sejtek morfológiai elemzése mellett citogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálattal ítélték meg (7).

A bemutatott esetben a szérumból noradrenalin ötszörös, a szérumból adrenalin hétszörös, a szérumból LDH hatszoros értéket mutatott, a szérumból dopamin- és a vizelettel ürülő katecholamin-értékek a normális tartományban voltak. Csontvelői érintettség nem igazolódott. A MIBG scan vizsgálat az 5 hónapig tartó kemoterápiát követően a primer régióban residualis aktív tumorszövet jelenlétére utalt. Az ekkor indított interferon- és cisz-retinsav-kezelés hatékonyságát, valamint a későbbiekben a remisszióban lévő beteg követését UH-, CT- és MIBG scan-vizsgálatok segítették.

Prognózis

A neuroblastoma prognózisát számos tényező befolyásolja, melyek közül a legfontosabbak a betegség stádiuma, a tumor szövettani típusa, a beteg életkora, a primer tumor lokalizációja és a tumor genetikai jellemzői.

A stádium a műtéti lelet alapján állapítható meg. Az International Neuroblastoma Staging System (INSS) stádiumbeosztása szerint az 1. stádiumban az elváltóság a kiindulási szervre lokalizálódik nyirokcsomó-érintettség nélkül; a 2. stádiumra a középvonalat nem meghaladó lokalizált tumor a jellemző makroszkópos műtéti residuummal vagy azonos oldali nyirokcsomó-érintettséggel; a 3. stádiumban a tumor lokalizált, de a középvonalat meghaladja, illetve unilaterális tumor mellett az ellenoldali nyirokcsomók érintettsége is detektálható; a 4. stádiumban a betegség disszeminált, a csontrendszer, parenchymás szervek, a távoli nyirokcsomók és a lágyrészek egyaránt érintve lehetnek. A 4S stádiumba soroljuk az 1. és 2. stádiumba tartozó neuroblastomát, amennyiben távoli áttétet ad az alábbi szervek egyikébe: máj, bőr, csontvelő. A csecsemőkben jelentkező 4S stádiumú neuroblastomára jellemző a spontán regressziós hajlam és a 90% feletti gyógyulási arány (5). A bemutatott csecsemő esetében a 4S stádiumú neuroblastoma a primer műtétet követően is progrediált, és kemoterápiás kezelést tett szükségessé.

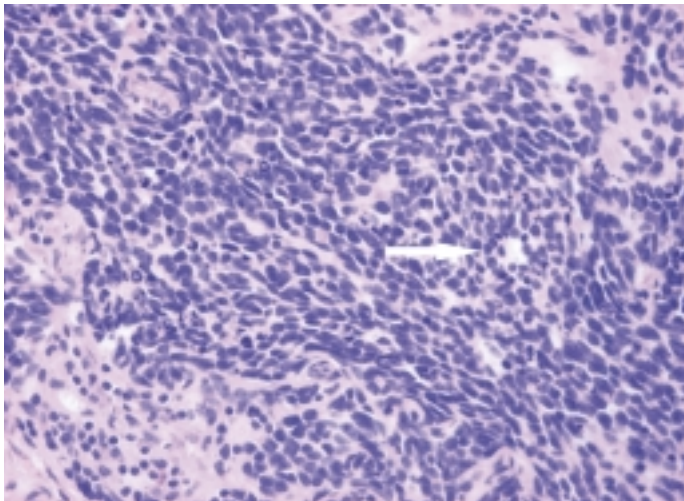
A WHO „Working Group” megtartotta az International Neuroblastoma Pathology Committee (INPC) klasszifikációt (Shimada et al., Cancer, 1999). Az ún. Shimada-féle klasszifikációhoz a klinikus, a patológus és a neuroradiológus együttműködése szükséges (17).

A Shimada-féle osztályozás a tumor szövettani jellemzői és az életkor alapján kedvező és kedvezőtlen prognózisú csoportokat különít el. A differenciálatlan szövettani típus, a nyirokcsomó-érintettség és az idősebb életkor kedvezőtlen prognózist jelent (17) (10. ábra). Esetünkben a szövettani vizsgálat differenciálatlan neuroblastomát igazolt abortív rozettaképződés jeleivel, valamint kevés ganglionaris differenciációval.

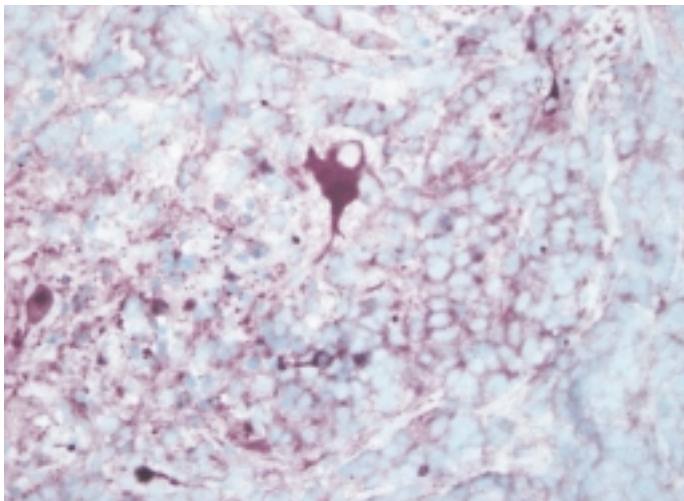
A tumor specifikus genetikai jellemzői nemcsak a diagnózist erősítik meg, hanem a prognózisról is információt nyújtanak. A rendelkezésünkre álló molekuláris biológiai módszerek (FISH, Feulgen-reakció, PCR) ma már lehetővé teszik a tumor pontos genetikai jellemzését. Irodalmi adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a prognózist meghatározó genetikai jellemzők adott tumoron belül is változók lehetnek (1). A jól ismert genetikai jel-

lemzők: a tumor ploiditása, az 1p32-36 régió deléciója, a 17q duplikációja és az N-myc-amplifikáció. Az előbbieket mellett a 14q-deléciót, valamint a 11p-deléciót is prognosztikai értékűnek tartják (1-3, 11, 12). A neuroblastomás esetek 23%-ában igazolható a 2-es kromoszóma rövid karján lévő N-myc protoonkogén amplifikációja, 30-35%-ban az 1-es kromoszóma rövid kar deléciója: del (1)(p32-36). A 17-es kromoszóma hosszú karjának duplikációja (17q25) általában kiegyensúlyozatlan transzlokáció következménye. Az átrendeződésben 19 partner kromoszóma legalább 30 töréspontját azonosították, melyek közül a leggyakoribb az 1p1-36 és a 11q, de a 3p, 4p, 9p és 14q kromozómakaronkon is igazoltak töréspontokat. Az egy év feletti életkor, a disszeminált betegség, az N-myc-amplifikáció, az 1p-deléció, a 17-es kromoszóma hosszú karjának duplikációja (17q25), a tumorsejtek di-

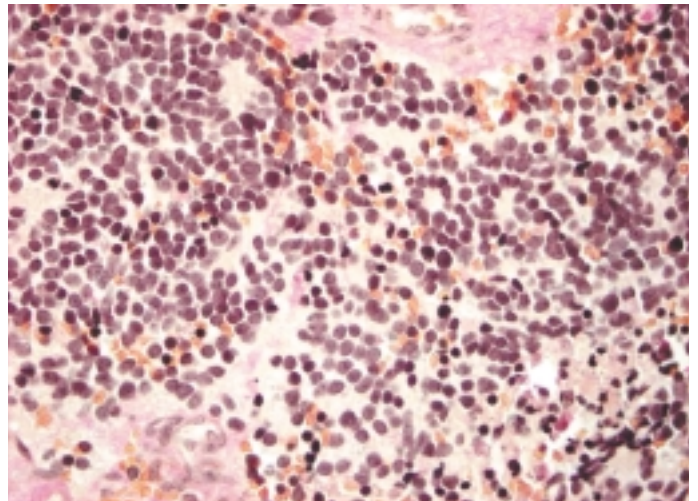
6. ábra. Az ún. „kis, kék-kereksejtes” (SBCT: „small blue cell tumor”) klasszikus képe. A közepes fokban pleiomorph daganatsejtek többsége kerekded, másutt mérsékelten elongált. A nyíl rozettaképződést jelez. HE-festés (200x nagyítás), az intercelluláris területek halvány eosinophil festődésűek.



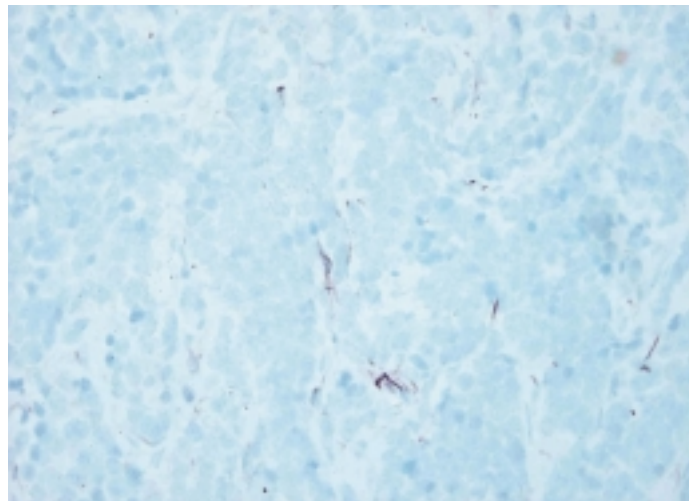
8. ábra. Immunhisztokémiai reakció neurofilament (NF) protein ellenes antitesttel. Az erősen jelölődő (barna szín) alakok neuronirányú (ganglionsejt-formatio) differenciálódást jelölnek (400x nagyítás).



7. ábra. Bevérzett, vaszkularizált tumor, több prominens rozettával. Van Gieson-festés (200x nagyítás).



9. ábra. A HE-festéssel készült kép intercelluláris állománya eosinophil, de neurophil jelleg csak elvétve igazolható gliális fibrillaris savanyú protein (GFAP) elleni antitesttel végzett reakcióval: a barna reakciótermék fibrillum-töredékeket dekorál (400x nagyítás).



vagy tetraploid DNS-tartalma, az emelkedett szérum LDH, ferritin és neuronspecifikus enoláz (NSE) kedvezőtlen prognosztikai tényezők. A 17q-duplikáció szerepét illetően igazolták, hogy a prognózist meghatározza a duplikálódott szegment lokalizációja. Úgy találták, hogy az ERB-B2 (17q12) onkogéntől proximalisan elhelyezkedő töréspont szignifikánsan jobb prognózissal jár, ezzel ellentétben az attól distalisan bekövetkező töréspont rosszabb kimenetelre utal. Feltételezhető, hogy az ERB-B2 onkogén érintett volta játszik ebben szerepet (1-3, 8, 11, 12).

A ploiditás szerinti osztályozásnál a tartományértékek meghatározása nemzetközi irányelvek szerint történik (ISCN). Közel diploid csoportnak tekintjük az 1,19 vagy ez alatti, tetraploidnak 1,81-2,19 közötti DNS-indexű tumort. A triploid esetek DNS-indexe 1,26-1,74 között van. Az úgynevezett „borderline” határeseti DNS-értékek 1,2-1,25 illetve 1,75-1,80 közé esnek. A közel triploid csoport és az ún. borderline DNS-tartalom kedvező prognózissal utal, ellentétben a divagy tetraploid csoport szignifikánsan rosszabb kimenetelével (10). Esetünkben csupán DNS-index meghatározására volt mód, ami kedvező prognózissal, triploid jelleget igazolt. Ez összhangban volt a csecsemőkorban várható kedvező prognózissal. A kedvezőtlen prognózist jelző 1p-deléció, 17q-duplikáció és N-myc-amplifikáció vizsgálatára nem volt módunk.

A prognózis megítélését megnehezíti a tumor genetikai heterogenitása. Kimutatták, hogy egy adott tumoron belül is megtalálhatók 1p-delécióra pozitív és negatív, ugyanúgy N-myc-amplifikációra pozitív és negatív területek. Ezért megbízható értékelést csak a tumor teljes anyagának

részletes feldolgozása tesz lehetővé (1). A kapott leletek alapján az egyes esetek prognózisa csak egyedileg ítéltető meg. A csecsemőkor formákban az életkor a meghatározó: az egy év alatti esetek többsége, mintegy 60%-a spontán regresszió ill. differenciálódik. Így a mellékhatásokkal járó, a fejlődő szervezet számára veszélyes citosztatikus kezelés helyett a „wait and see” stratégia követendő (20). A bemutatott eset kivétel, amely arra hívja fel a figyelmet, hogy a kedvezőtlen, a vitális funkciókat akadályozó lokalizáció, a helyi recidíva, majd a megjelenő májmetastasisok az életkortól és a tumor genetikai jellemzőitől függetlenül – vagy azok ellenére is – szükségessé tehetik a citosztatikus kezelést (15).

Kezelés

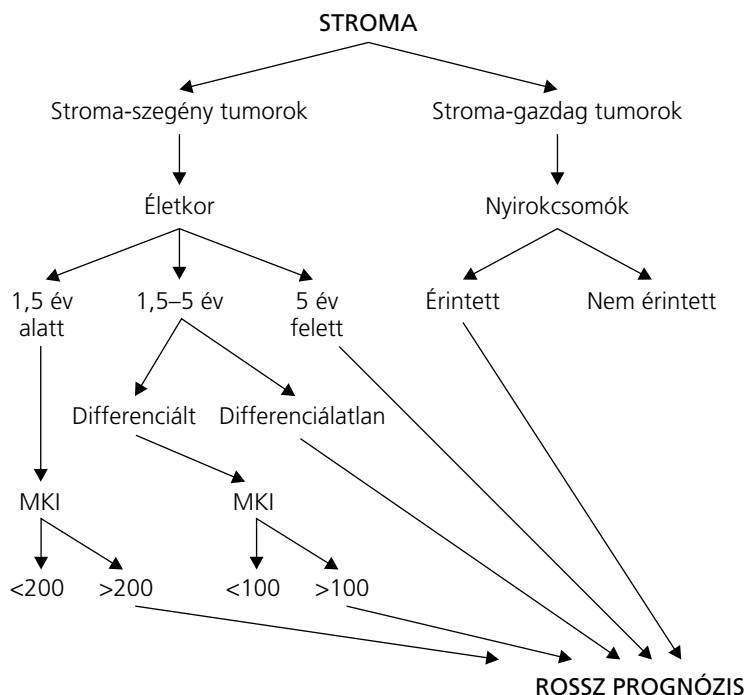
A neuroblastoma kezelése során a tumor sebészi eltávolítása mellett a kemo- és radioterápia jön szóba. Az intenzív kemoterápia kivitelezését a legsúlyosabb esetekben az autológ csontvelő-transzplantáció segíti (19). Yoneda és mtsai az 1 év alatt detektált neuroblastomás esetek spontán regressziójának mértékét 60%-nak találták (20). Feltételezik, hogy ennek hátterében negatív növekedési reguláció és apoptózisindukció állhat. A retinsav- és interferon-kezelés kedvező hatása ezzel a mechanizmussal függ össze. Az interferon-gamma által indukált apoptotikus mechanizmusban kulcsszerepe van a CD95/CD95 ligand modulációjának. A retinsav a szöveti transzglutamináz és az N-metil-D-aszparaginsav révén indukál apoptózist. Emellett *in vitro* vizsgálatok alapján kimutatták, hogy a retinsav és az interferon hatása ún. differenciáló terápiának tekinthető, és együttesen alkalmazva szinergista hatást fejtenek ki. Utóbbiak klinikai alkalmazása jelenleg elsősorban a minimális residualis betegség kezelésében hoz eredményt, és a rezisztens esetekben segítheti a tumorregressziót (13, 14, 18).

Tapasztalataink alátámasztják a retinsav- és az interferon-kezelés hatékonyságát azokban az esetekben, ahol a műtét és a citosztatikus terápia ellenére residualis tumorról vagy metastasisról kell szembenéznünk.

Szűrés

A csecsemőkor formája spontán regressziójával, benignus tumorrá való spontán vagy indukált differenciálódásával szemben idősebb gyermekek disszeminált betegsége esetén a kórlefolyás már sokkal kedvezőtlenebb. Ez indokolta azoknak a szűrővizsgálatoknak a bevezetését, amit osztrák, amerikai és japán munkacsoportok 3 hetes és 6 hónapos csecsemőkben vizelet katecholamin-meghatározással végeztek (4). A szűrés eredményeképpen nőtt az 1 év alatti neuroblastomás esetek incidenciája, de az 1 év fölötti esetek száma nem változott. Ez a megfigyelés alátámasztja azt a korábbi megfigyelést, hogy a csecsemőkorban kedvezőbb kimenetelűek, spontán regresszióra, differenciációra hajlamosak. Ezzel összhangban a szűréssel felfedezett és klinikailag felismert csecsemőkor

10. ábra.
A túlélésben szerepet játszó paraméterek



MKI: Mitosis Karyorrhexis Index
Módosítva Shimada et al. JNCI, 73:405-416,1984 alapján.

esetek kedvező genetikai jellemzőket mutatnak: az 1p-deléció, az N-myc-amplifikáció éppúgy kis százalékban fordul elő, mint a di- és tetraploiditás (4).

A bemutatott csecsemőkori eset a tumor biológiai jellemzésének fontosságát, a klinikai, szövettani és genetikai jellemzők együttes értékelésének szükségességét igazolja.

A munkát a Széchenyi terv Nemzeti Onkológiai Program keretében végeztük

Irodalom

- Ambros PF, Ambros IM, Kerbl R, et al. Intratumoural heterogeneity of 1p deletions and MYCN amplification in neuroblastomas. *Med Pediatr Oncol* 36:1-4, 2001
- Bown N, Lastowska M, Cotterill S, et al. 17q gain in neuroblastoma predicts adverse clinical outcome. *Med Pediatr Oncol* 36:14-19, 2001
- Brinkschmidt C, Christiansen H, Terpe HJ, et al. Distal chromosome 17 gains in neuroblastomas detected by comparative genomic hybridization (CGH) are associated with a poor clinical outcome. *Med Pediatr Oncol* 36:11-13, 2001
- Brodeur GM, Look AT, Shimada H, et al. Biological aspects of neuroblastomas identified by mass screening in Quebec. *Med Pediatr Oncol* 36:157-159, 2001
- Brodeur GN, Castleberry RP. Neuroblastoma. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology 2nd EDN. Eds: Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Co, Philadelphia, 1993 pp. 739-767
- Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors 2nd EDN.
- Hero B, Hunneman DH, Gahr M, et al. Evaluation of catecholamine metabolites, mIBG scan, and bone marrow cytology as response markers in stage 4 neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 36:220-223, 2001
- Hiyama E, Hiyama K, Ohtsu K, et al. Biological characteristics of neuroblastoma with partial deletion in the short arm of chromosome 1. *Med Pediatr Oncol* 36:67-74, 2001
- Jakab Z, Balogh E, Kiss C, Oláh É. Epidemiologic studies in a population based childhood cancer registry in North-East-Hungary. *Med Pediatr Oncol* (megjelenés alatt)
- Ladenstein R, Ambros IM, Pötschger U, et al. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 36:83-92, 2001
- Maris JM, Guo C, Blake D, et al. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 36:32-36, 2001
- Melegh Zs, Bálint I, Nagy K et al. N-myc-amplifikáció vizsgálata neuroblastomában PCR-alapú módszerekkel. *Magyar Onkológia* 46:43-48, 2002
- Petruzelli MA, Bernassola F, Lovat PE, et al. Apoptosis in neuroblastomas induced by interferon- γ involves the CD95-CD95L pathway. *Med Pediatr Oncol* 36:115-117, 2001
- Ponthan F, Borgström P, Hassan M, et al. The A vitamin analogues: 13-cis retinoic acid, and Ro 13-6307 inhibit neuroblastoma tumour growth in vivo. *Med Pediatr Oncol* 36:127-131, 2001
- Rubie H, Plantaz D, Coze C, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with primary chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 36:247-250, 2001
- Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) 9500/3. *Cancer* 86:349-363, 1999
- Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) 9500/3. *Cancer* 86:364-372, 1999
- Takada N, Isogai E, Kawamoto T, et al. Retinoic acid-induced apoptosis of the CHP134 neuroblastoma cell line is associated with nuclear accumulation of p53 and is rescued by the GDNF/Ret signal. *Med Pediatr Oncol* 36:122-126, 2001
- Tweddle DA, Pinkerton CR, Lewis IJ, et al. OPEC/OJEC for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol* 36:239-242, 2001
- Yoneda A, Oue T, Imura K, et al. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: A wait and see pilot study. *Med Pediatr Oncol* 36:160-162, 2001