

Nöroblastom

Metin Demirkaya*, Betül Sevinir**

* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Uzm.Dr.

** Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Doç.Dr.

Nöroblastom; adrenal medulla ve sempatik ganglionlarda görülen ve ilkel nöral krest hücrelerinden orijin alan bir tümördür. Diğer tümörlerle karşılaştırıldığında; primer tümörün, metastatik hastalığın ve paraneoplastik sendromların farklı klinik presentasyonu olabilir. Spontan regresyonlar, benign hastalığa farklılaşma, ileri yaştaki çocuklarda oldukça malign seyretmesi, nöroblastomun farklı davranışlarına örnek olarak verilebilir.

İnsidans

En sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Tüm çocukluk çağı malignitelerinin %8-10 kadarını oluşturur. Prevalansı 7000 canlı doğumda 1'dir. ABD'de yılda yaklaşık 800 yeni hasta görülmektedir (1,2). 15 yaş altı çocuklarda yıllık insidansı ortalama milyonda 10'dur. Tanı; %36 olguda 1 yaşın altında, %75 olguda 4 yaşın altında, %90 olguda 10 yaşın altında konulur. Erkek/kız oranı 1.2'dir.

Etyoloji

Tam bilinmemektedir. Çevresel faktörlerin etyolojide major rolü gösterilememiştir. Hamilelikte ilaç kullanımı, kimyasallar, virüsler ve radyasyonla güçlü ilişkisi yoktur (3,4). Daha çok embriyolojik olarak nöral krest gelişim bozukluğuna bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Nöroblastoma yatkınlıkta genetik

Nöroblastomlu hastaların bir bölümünde bu hastalığın gelişiminde bir yatkınlık olduğu ve bu yatkınlıkta kalıtımın otozomal dominant bir yolunun bulunduğu gösterilmiştir. Tüm nöroblastomlu hastaların %22 kadarında germinal mutasyon olduğu düşünülmektedir (5). Nöroblastomdaki genetik çalışmalarla 16. kromozomun kısa kolunda kalıtsal yatkınlık bölgesi tespit edilmiştir (6). Ailesel nöroblastomlu hastaların ortalama tanı yaşı 9 ay olup diğer nöroblastomlu hastalardan daha erkendir. Ailesel nöroblastomlu hastaların %20'sinde bilateral adrenal veya multifokal primer tümör görülmektedir (7). Nöroblastomlu hastalarda Hirschsprung hastalığı ve santral hipoventilasyon

sendromu gibi noradrenerjik hücrelerin sistemik hastalıkları birlikte görülmüştür (8). Ek olarak Nörofibromatozis ve ailesel nöroblastom koincidental olarak bir arada rapor edilmiştir (9).

Hücrel ve moleküler patogenez

İkinci kromozomun kısa kolunda (2p) bulunan bir protoonkogen olan MYCN amplifikasyonu ileri evre hastalık ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Ayrıca hastalığın düşük evresindeki hastalarda ve bebeklerde MYCN amplifikasyonu varsa bu hastalarda tümör hızlı progresyon gösterir ve prognoz kötüdür (10). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2877 hastanın alındığı bir çalışmada MYCN amplifikasyonu ile ileri evre hastalık ve relaps riski birlikteliği belirgin şekilde gösterilmiştir (11) (Tablo 1).

Onyedinci kromozomun uzun kolundaki (17q) anomaliler nöroblastomlu hastalarda tespit edilmiş diğer bir genomik değişikliktir. 17q anomalisi olan hastalarda nöroblastomun oldukça agresif seyrettiği bilinmektedir (12).

Birinci kromozomun kısa kolundaki (1p) delesyon; %25-30 hastada saptanabilir (13-15). 1p delesyonu daha çok ileri evre hastalarda ve MYCN amplifikasyonu ile birliktelik gösterir. Kötu prognozla ilişkilidir (16,17).

Onbirinci kromozomun uzun kolundaki (11q) kayıplar %35-45 hastada görülebilir (18). İlginç olan bu durumun MYCN ile birlikte görülmemesidir. Fakat ileri evre, ileri yaş ve olumsuz patoloji gibi yüksek risk özellikleri ile ilişkilidir.

Sempatik sinir sistemi hücrelerinin nöroblastom hücrelerine dönüşümü günümüzde çok iyi anlaşılamamış, hücrelerin farklılaşmasında muhtemelen nörotrofin reseptör yolunun kullanıldığı düşünülmüştür. Bu yolda Tirozin kinaz (Trk) A, B ve C reseptörleri ve bunlara bağlanan 'nerve growth factor' (NGF), 'brain-derived neurotrophic factor' (BDNF), 'neurotrophin-3' (NT-3) gibi faktörler mevcuttur (19,20). TrkA'nın aktivasyonu hücrenin yaşamını ve farklılaşmasını artırmakta, inhibisyonu ise programlanmış hücre ölümüne neden olmaktadır. Böylece NGF'nin varlığı veya yokluğu TrkA bulunan hücrelerin davranışına etki etmektedir. TrkA'nın yüksek seviyeleri erken yaş, düşük evre, MYCN amplifikasyonunun olmaması ve olumlu sonuçlarla ilişkilidir (21). TrkB ise agresif tümör davranışı ve MYCN amplifikasyonu ile güçlü ilişkilidir (22) (Tablo 2) (23).

Patoloji

Küçük-yuvarlak-mavi hücreli tümörler grubundadır. Bu grupta; Nöroblastom, Ewing sarkomu, non-Hodgkin Lenfoma (NHL), periferik primitif nöroektodermal tümör, rabdomyosarkom bulunmaktadır. Nöroblastom sempatoadrenal yolda nöral krest hücrelerinden gelişir. Nöroblastomların kaynaklandığı bölgeler spinal sempatik gangliyon ve adrenal kromaffin hücrelerini içeren sempatik sinir sistemidir. Maturasyon ve diferansiyasyona göre 3 klasik histopatolojik örneği vardır: Nöroblastom, malign; ganglionöroblastom, heterojen; ganglionörom, tam farklılaşmış ve benign grupta yer almaktadır.

Klinik özellikler

Nöroblastom sempatik sinir sisteminin bir tümörüdür ve sempatik nöral yol boyunca herhangi bir yerde görülebilir. Çoğunlukla primer tümör abdomende görülür (%65) ve en yaygın başvuru semptomu asemptomatik abdominal kitledir. Tümörün adrenal bölgede görülme oranı çocuklarda (%40) bebeklere göre (%25) biraz daha yüksektir. Ayrıca bebeklerde servikal ve torasik primer tümör daha fazla görülmektedir (Tablo 3). Yaklaşık %1 hastada primer tümör saptanamayabilir. Tanı anında olguların %75 kadarında metastaz mevcuttur (11).

Metastaz, lenfatik ve hematojen yolla oluşur. Lokalize tümörlü hastaların %35'inde bölgesel lenf nodu metastazı görülebilir. Diğer bölgelere metastaz olmaksızın bu durumun görülmesi iyi prognozdur (24). Hematojen yayılım; sıklıkla kemik iliği, kemik, karaciğer ve deri (subkutan doku), nadiren akciğer

ve beyin parankimine olur. Akciğer ve beyin parankimine metastaz genellikle relaps ve son dönem hastalıkta görülür (25).

Klinik bulgular tümörün primer anatomik bölgesi veya metastaz yaptığı bölgeye göre değişmektedir:

Baş-boyun bölgesinde; unilateral palpabl kitle, Horner sendromu (myosis, ptosis, enoftalmi, anhidrosis) bulguları görülebilir.

Orbita ve gözlerde; orbital-periorbital hemoraji (rakun gözü), ekzoftalmus, supraorbital kitle, ekimoz, göz kapaklarında ödem, ptosis, serebral tutulumla bağlı papil ödemi, optik atrofi, strabismus, dış göz kaslarında paraliziler, servikal sempatik tutulumla bağlı olarak iris heterokromisi, anizokori, Horner sendromu, opsomyoklonus görülebilecek bulgulardır.

Torasik bölgede; üst torasik tümörlerde dispne, disfaji, akciğer enfeksiyonları, lenfatik kompresyon, superior vena kava sendromu, Horner sendromu görülebilir. Alt torasik tümörlerde genellikle semptom yoktur.

Karın bölgesinde; anoreksi, kusma, karın ağrısı, karın şişliği ve palpabl kitle, kitlenin venöz ve lenfatik drenaja basısı nedeniyle skrotal ve alt ekstremitelerde ödem, özellikle yenidoğanlarda metastatik hastalıkta yaygın karaciğer tutulumu bulguları saptanabilir.

Paraspinal bölgede; lokalize bel ve sırt ağrısı ve hassasiyet, parapleji, alt ekstremitelerde güçsüzlük, alt ekstremitelerde atrofi, arefleksi veya hiperrefleksi, yürüme sorunları, skolyoz, mesane ve anal sfinkter disfonksiyonu görülebilir.

Pelvik bölgede; konstipasyon, üriner retansiyon, rektal muayenede presakral palpabl kitle saptanabilir.

Kemik tutulumunda; ağrı, aksama, küçük çocuklarda huzursuzluk mevcuttur.

Akciğerlerde; akciğerler ve plevra nadiren tutulur (%0.7). Bu nedenle akciğer tutulumundan şüphelenilen olgularda biyopsi yapılmalıdır.

Lenf bezi tutulumunda; lenf bezlerinde büyüme saptanabilir.

Nöroblastom yenidoğanda farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir: Subkutan nodüller, yaygın karaciğer metastazı, kemik iliği tutulum bulguları, tümör içine yaygın kanama, hidrops fetalis ve/veya eritroblastosis fetalis bulguları ile beraberlik neonatal nöroblastomun klinik bulgularındandır.

Ayrıca prenatal USG ile de nöroblastom saptanan vakalar

Tablo 1. Nöroblastomun evresi ile MYCN amplifikasyonunun ilişkisi (Children's Oncology Group Statistical Office)

| Evre | MYCN amplifikasyonu (%) | 3 yıllık EFS |
|-------|-------------------------|--------------|
| 1 | 15/545 (3) | 91 |
| 2 | 19/505 (4) | 86 |
| 3 | 114/464 (25) | 72 |
| 4 | 350/1110 (32) | 36 |
| 4s | 17/201 (8) | 78 |
| Genel | 520/2877 (18) | 60 |

Tablo 2. Nöroblastomda genetik alt tipler

| Özellik | Tip 1 | Tip 2A | Tip 2B |
|----------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| MYCN | Normal | Normal | Amplifiye |
| DNA piloidisi | Hiperdiploid/ Triploide yakın | Diploide yakın/ tetraploide yakın | Diploide yakın/ tetraploide yakın |
| 11q kaybı | nadir | yaygın | nadir |
| 17q anomalisi | nadir | yaygın | yaygın |
| 1p delesyonu | nadir | seyrek | yaygın |
| TrkA exp. | yüksek | Düşük veya yok | Düşük veya yok |
| TrkB exp. | düşük | Düşük veya yok | yüksek |
| Yaş | <1 yaş | >1 yaş | 1-5 yaş |
| Evre | 1, 2, 4s | 3, 4 | 3, 4 |
| 3 yıllık survi | %95 | %50 | %25 |

vardır (26). Bu hastalarda iyi klinik seyir görülür ve cerrahi rezeksiyon ile tam kür elde edilebilir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta; bu hastaların birçoğunda abdominal kitle palpe edilemez ve yalnız %50'sinde artmış idrar katekolaminleri vardır.

Paraneoplastik Sendromlar

Artmış katekolaminlere bağlı semptomlar

İntermitten terleme, "flushing", baş ağrısı, solukluk, çarpıntı, hipertansiyon görülebilir. Hipertansiyon olguların %1-5 kadarında görülür ve genellikle renovasküler baskıya bağlı olarak artan renin salınımına bağlıdır.

Nöroblastom noradrenerjik kökenden dolayı katekolamin sentezinin multipl komponentlerini içerir. Sentezlenen Monoaminoksidad ve Katekol-O-metiltransferaz enzimleri ile katekolaminler Vanilmandelik Asit (VMA) ve Homovanilik Asit (HVA)'e yıkılır. Bu nedenle katekolamin metabolitleri tanı açısından yüksek sensitivite ve spesifitededir (27) (Şekil 1).

Vazoaktif intestinal peptid (VIP) ilişkin semptomlar

Nöroblastom hücrelerinden salınan enterohormonlar (VIP) nedeniyle; tedaviye dirençli sulu ishal, abdominal distansiyon, hipokalemi meydana gelir (Kerner-Morrison sendromu) (28). VIP genellikle matür tümörler tarafından salgılanır ve bu olgularda prognoz daha iyidir (29).

Akut myoklonik ensefalopati

Her yönde rastgele hızlı göz hareketleri, opsoklonus; gövde ve ekstremitelerde kasların sık ve düzensiz jerklerine bağlı olarak motor inkoordinasyon, myoklonik jerk olarak tarif edil-

mektedir. Opsoklonus, myoklonus ve ataxi birlikteliği opsoklonus-myoklonus sendromu (OMS) olarak bilinmekte ve yeni tanı hastaların %2-4'ünde görülmektedir (30). OMS, tümörün Santral Sinir Sistemi (SSS)'ni direk tutmasına veya katekolamin üretimine bağlı değildir. IgG ve IgM tipi otoantikorların sebellar purkinje hücreleri ve beyaz cevher ile periferik sinirlerde bazı aksonlara bağlanması sonucu oluşmaktadır. Bu durum nadir görülen bu sendromda immun mekanizmaların rol aldığını göstermektedir (31).

Bazı olgularda tümörün tedavisinden sonra bu bulgular kaybolabilir. Bazı olgularda ise kalıcı olabilir. Opsoklonus ve myoklonus ile başvuran tüm hastalarda nöroblastoma varlığı araştırılmalıdır. Çünkü %30 hastada nöral krest kaynaklı gizli tümör bulunabilir.

Nöroblastom tanı kriterleri (International Neuroblastoma Staging System-INSS)

1-Tümör dokusunun histopatolojik tanısı ve/veya artmış idrar veya serum katekolaminleri veya

2-Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinde tümör hücrelerinin gösterilmesi ile beraber idrar veya serum katekolaminlerinin arttığının gösterilmesi (32,33).

Ayırıcı tanı

Farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabileceği için diğer maligniteler ve malign olmayan durumlarla karışabilir. Çoğunlukla karışıklığa neden olan durum; tümörün %5-10 oranında katekolamin üretmemesi ve hastaların %1'inde primer tümörün saptanamamasıdır.

Başvuru semptomları itibariyle karışabileceği malign olmayan durumlar: Klinik olarak yaygın kemik hastalıkları, osteomyelit veya romatoid artrit gibi sistemik inflamatuvar hastalıklarla; VIP sendromu, enfeksiyonlarla veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile; opsoklonus, myoklonus ve ataxi sendromları, primer nörolojik hastalıklarla karışabilir. Nöroblastom ayrıca adrenal kanama sonrası gelişen adrenal bezdeki kalsifikasyonla; hepatomegali ile gelen hastalarda depo hastalıkları ile karışabilir.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken malign hastalıklar: Wilms tümörü; En sıklıkla karışabileceği durumdur. Çocukluk çağında en sık görülen böbrek tümürüdür. %85'i 1-5 yaş arasında tanı almaktadır. Hematüri ve konjenital anomaliler eşlik edebilir.

Feokromositoma; böbrek üstü bezinin ikinci sıklıkla görülen tümürüdür. Ancak yaş grubu itibariyle daha çok erişkinlerde görülmektedir.

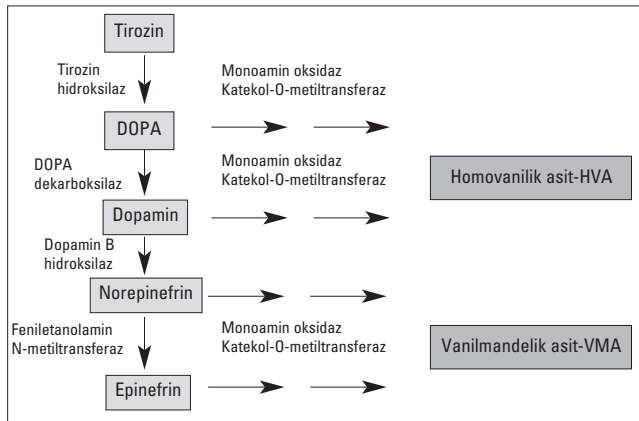
Lenfoma, Hepatoblastom da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer malign hastalıklardır. Histopatolojik olarak diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerle de karışabilir.

Klinik ve laboratuvar değerlendirme

Fizik muayenede; abdominal kitle varlığı, lokalizasyonu ve boyutu, hepatomegali, lenf nodu varlığı, piroptozis, Horner sendromu, ataksi, opsomyoklonus varlığı dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır.

Tablo 3. Yaşa göre nöroblastomun primer bölgeleri

| Bölge | ≤ 1 yaş | > 1 yaş | Total |
|--------------|---------|---------|-------|
| Servikal | %4 | %0.5 | %1 |
| Torakal | %29 | %14 | %19 |
| Abdominal | | | |
| -Adrenal | %25 | %40 | %35 |
| -Non-adrenal | %26 | %32 | %30 |
| Pelvik | %3 | %2.5 | %2 |
| Diğer | %13 | %9 | %12 |
| Bilinmeyen | - | %2 | %1 |



Şekil 1. Katekolamin metabolizması

Görüntüleme yöntemleri: Düz radyografi; kalsifiye abdominal kitle veya posterior mediastinel kitle varlığının araştırılması amacıyla istenmelidir. Abdominal USG, komputeze tomografi, abdomen, pelvis, posterior mediasten görüntülemesi; magnetic rezonans; paraspinal lezyonların değerlendirilmesi açısından faydalıdır. Meta-iyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi; evreleme ve tedavi cevabını değerlendirmede kullanılabilircek sintigrafik yöntemlerdir. İskelet survey ve kemik sintigrafisi; kemik metastazını değerlendirmede kullanılabilircek görüntüleme yöntemleridir.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi; kemik iliği tutulumunu değerlendirme açısından yapılmalıdır.

Tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler (Laktik dehidrojenaz, Ferritin, Nöron Spesifik Enolaz) idrarda katekolamin metabolitlerinin tayini (VMA, HVA) tanıda yol gösterici diğer önemli laboratuvar yöntemlerdir.

Evreleme (International Neuroblastoma Staging system-INSS)

Evre 1: Makroskobik olarak tam çıkarılmış lokalize tümör (mikroskobik rezidü olsun veya olmasın)

Evre 2A: Makroskobik olarak tam çıkarılmamış lokalize tümör, aynı taraf lenf nodu tutulumu yoktur.

Evre 2B: Makroskobik olarak tam veya kısmen çıkarılmış lokalize tümörle birlikte aynı taraf lenf nodu tutulmuştur.

Evre 3: Orta hattı geçen ve çıkarılmayan tümör

Evre 4: İskelet sistemi, kemik iliği, yumuşak doku, uzak lenf bezleri gibi uzak organ ve doku tutulumu

Evre 4S: Evre 1 veya 2'deki lokal hastalıkla beraber başka uzak metastaz olmaksızın deri, karaciğer ve/veya kemik iliği tutulumunun olmasıdır (kemik metastazı olmaksızın) (32,33)

Prognoz

Bindokuzyüzseksenüç-94 yılları arasında 0-14 yaş arası 3128 hasta üzerinden yapılan analizde, 5 yıllık yaşam oranları;

1983-85 yılları arası %51.4, 1986-88 yılları arası %48.1, 1989-91 yılları arası %53.4, 1992-94 yılları arası %61.3 olarak saptanmıştır (34). Nöroblastomda prognostik faktörler tablo 4'de özet olarak verilmiştir.

Tedavi

Cerrahi; tanı, evreleme ve tümörün çıkarılması için gereklidir. Kemoterapi ve radyoterapi tanı sonrasında tedavi seçenekleridir.

Tarama programları ile erken tanı

Nöroblastomda artmış katekolamin ve metabolitlerinin tesbiti ile bebeklerde nöroblastom tarama programları ilk olarak Japonya'da başlamış ve başlangıç sonuçları umut verici olmuştur (35,36). Kuzey Amerika (Küba ve Kanada) ve Avrupa (Fransa ve Almanya)'da da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (37,38). Güncel sonuçlar tarama yapılan toplumlarda, yapılmayanlara göre, nöroblastom prevelansında belirgin artış olduğunu göstermiştir. Fakat buna rağmen 1 yaşından büyük çocuklarda prevelansta veya mortalitede düşüş görülmemiştir (39-41). Erken bebeklikte klinik bulgu olmadan tarama programları ile tanı konulan nöroblastomun spontan regresyon gösterdiği bu sayede anlaşılmıştır. Üriner katekolaminler kullanılarak yapılan kitle tarama programlarında tesbit edilen bebeklerin çoğunluğu düşük risk nöroblastom evresine sahiptir (%70-90 olguda evre I, II, IVs). 6. ayda taraması yanlış negatif sonuçlanan hastalarda 1 yaşından sonra agresif nöroblastom gelişebileceği görülmüştür. Yanlış negatif sonuçlar ve tarama zamanının uygunluğunun net olmaması ve diğer nedenlerle tarama programları günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Tablo 4. Nöroblastomda prognostik faktörler

| | İYİ | KÖTÜ |
|-------------------------|------------------------------------|---------------------|
| histoloji | olumlu | olumsuz |
| yaş | <2 yaş | >2 yaş |
| NSE | normal | yüksek |
| Ferritin | normal | yüksek |
| VMA/HVA | Yüksek (>1) | Düşük (<1) |
| Evre | I-II-IVs | III-IV |
| Evre | IVn (yalnız lenf nodu mt.) | IV |
| Primer bölge | Boyun, posterior mediasten, pelvis | abdomen |
| LDH | Düşük (<1500 µ/mL) | Yüksek (>1500 µ/mL) |
| Tümörün Galyum alımı | yok | var |
| MYCN gen amplifikasyonu | 1 Kopya | 1'den çok kopya |
| Flow sitometrik DNA | Anoploid | Diğer |
| BCL-2 onkojen | Negatif | Pozitif |
| Telomeraz aktivitesi | Düşük | Yüksek |
| Kromozom 1p delesyonu | Yok | Var |

Kaynaklar

- Gurney JG, Davis S, Severson RK, Fang JY, Ross JA, Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer* 1996; 78:532-41.
- Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:428-32.
- Olshan AF, Smith J, Cook MN, et al. Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol* 1999; 150:930-8.
- Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, et al. Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* 1999; 10:539-49.
- Knudson AG Jr, Strong LC. Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet* 1972; 24:514-32.
- Maris JM, Weiss MJ, Mosse Y, et al. Evidence for a hereditary neuroblastoma predisposition locus at chromosome 16p12-13. *Cancer Res* 2002; 62:6651-8.
- Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma. Case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer* 1986; 57(9):1887-93.
- Verloes A, Elmer C, Lacombe D, et al. Ondine-Hirschsprung syndrome (Haddad syndrome). Further delineation in two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1993; 152:75-7.
- Maris JM, Weiss MJ, Mosse Y, et al. Evidence for a hereditary neuroblastoma predisposition locus at chromosome 16p12-13. *Cancer Res* 2002; 62:6651-8.
- Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985; 313:1111-6.
- Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2001:933-70.
- Caron H. Allelic loss of chromosome 1 and additional chromosome 17 material are both unfavourable prognostic markers in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24:215-21.
- Gehring M, Berthold F, Edler L, Schwab M, Amler LC. The 1p deletion is not a reliable marker for the prognosis of patients with neuroblastoma. *Cancer Res* 1995; 55:5366-9.
- Martinsson T, Sjöberg RM, Hedborg F, Kogner P. Deletion of chromosome 1p loci and microsatellite instability in neuroblastomas analyzed with short-tandem repeat polymorphisms. *Cancer Res* 1995; 55:5681-6.
- White PS, Thompson PM, Gotoh T, et al. Definition and characterization of a region of 1p36.3 consistently deleted in neuroblastoma. *Oncogene* 2005; 24:2684-94.
- Caron H, van Sluis P, de Kraker J, et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996; 334:225-30.
- Maris JM, Weiss MJ, Guo C, et al. Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(9):1888-99.
- Spitz R, Hero B, Ernestus K, Berthold F. Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9:52-8.
- Yano H, Chao MV. Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharm Acta Helv*. 2000; 74:253-60.
- Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11:272-80.
- Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, Azar CG, Cantor AB, Brodeur GM. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993; 328:847-54.
- Nakagawara A, Azar CG, Scavarda NJ, Brodeur GM. Expression and function of TRK-B and BDNF in human neuroblastomas. *Mol Cell Biol* 1994; 14:759-67.
- Brodeur GM. Neuroblastoma:biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:203-16.
- Yamada S, Ishii E, Nakagawara A, et al. Features and outcome of advanced neuroblastoma with distant lymph node metastasis. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9:49-56.
- DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:181-9.
- Ho PT, Estroff JA, Kozakewich H, et al. Prenatal detection of neuroblastoma: a ten-year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital. *Pediatrics* 1993; 92:358-64.
- Monsaingeon M, Perel Y, Simonnet G, Corcuff JB. Comparative values of catecholamines and metabolites for the diagnosis of neuroblastoma. *Eur J Pediatr* 2003; 162:397-402.
- Kaplan SJ, Holbrook CT, McDaniel HG, Buntain WL, Crist WM. Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 1980; 134:21-4.
- Qualman SJ, O'Dorisio MS, Fleshman DJ, Shimada H, O'Dorisio TM. Neuroblastoma. Correlation of neuropeptide expression in tumor tissue with other prognostic factors. *Cancer* 1992; 70:2005-12.
- Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonus-myoelonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:612-22.
- Pranzatelli MR, Travelstead AL, Tate ED, et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoelonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology* 2004; 62:1526-32.
- Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:1874-81.
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11:1466-77.
- Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M; EURO-CARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO-CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:3742-51.
- Sawada T, Kidowaki T, Sakamoto I, et al. Neuroblastoma. Mass screening for early detection and its prognosis. *Cancer* 1984; 53:2731-5.
- Takeda T, Hatae Y, Nakadate H, et al. Japanese experience of screening. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17:368-72.
- Woods WG, Tuchman M, Robison LL, et al. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 1996; 348:1682-7.
- Schilling FH, Berthold F, Erttmann R, et al. Population-based and controlled study to evaluate neuroblastoma screening at one year of age in Germany: interim results. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35:701-4.
- Bessho F. Comparison of the incidences of neuroblastoma for screened and unscreened cohorts. *Acta Paediatr* 1999; 88:404-6.
- Yamamoto K, Ohta S, Ito E, et al. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol* 2002; 20:1209-14.
- Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; 346:1041-6.