

M. Hörmann

Abteilung allgemeine Radiologie und Kinderradiologie, Medizinische Universität, Wien

Neuroblastom im Kindesalter

Das Neuroblastom ist nach dem Wilms-Tumor der zweithäufigste abdominale Tumor, insgesamt je nach Literaturangabe der zweit- oder dritthäufigste Tumor des Kindesalters nach Leukämie und Tumoren des Zentralnervensystems. Es macht 7% der Tumoren bei Kindern unter 15 Jahren aus und ist in 15% der Fälle verantwortlich für den Tod im Kindesalter [6, 10, 13].

Noch mehr unterstrichen wird die Aggressivität dieses Tumors durch die Tatsache, dass ein Großteil der Kinder mit der Diagnose Neuroblastom innerhalb von 2 Jahren stirbt und in mehr als 90% die Diagnose bei Kindern unter 5 Jahren gestellt werden muss. In 30–50% der Fälle wird die Diagnose im 1. Lebensmonat gestellt [13].

Die Prognose hängt von vielen Faktoren ab, über die noch näher eingegangen werden wird, die aggressivste Form tritt bei sehr kleinen Kindern auf; bei ca. 50% der Kinder, älter als 18 Monate, sind bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose zu finden. Die Langzeitüberlebensrate von Kindern mit einem High-risk-Neuroblastom liegt unter 40% [10, 11].

Das Neuroblastom entsteht ebenso wie das Ganglioneurom und Ganglioneuroblastom aus Ganglienzellen der primordiales Neuralleiste. Daher können sie entlang des gesamten sympathischen Nervensystems (Grenzstrang) auftreten. Als häufigste Lokalisation finden sich Neuroblastome im Retroperitoneum in den Nebennieren mit 35% und entlang des abdominalen Grenzstrangs mit 30–35%, im Mediastinum nur mehr in 20%, in seltenen Fällen im Zuckermandel-Organ im Becken und in sehr seltenen Fällen (1–5%) im Grenzstrang der Halswirbelsäule.

In Einzelfällen kann ein Neuroblastome nur durch Metastasen ohne eindeutigen Primärtumor auftreten [2, 13].

Screening und Diagnose

In einigen Ländern wurden in den 70er- und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts ein flächendeckendes Screening eingesetzt, bei dem bei 6 Monate alten Kindern die Vanillinmandel- und Homovanillinsäure im Urin bestimmt wurden. Studien in Japan, Deutschland und Amerika zeigten jedoch, dass die Inzidenz der Tumoren bei älteren Kindern nicht beeinflusst und die Heilungsrate ebenso nicht verbessert wurde. Tatsächlich stieg nur die Stadium-I-Inzidenz deutlich an, und die beim Screening erfassten Tumoren waren nahezu ausschließlich Tumoren mit günstiger Biologie und guter Prognose. Dies ließ den Schluss zu, dass diese Tumoren spontan regressieren, wenn sie bei Kindern auftreten, die nicht in ein Screeningprogramm eingeschlossen sind. Die Screeningprogramme wurden daher in den meisten Ländern wieder aufgegeben [15, 16, 18, 21].

Die Diagnose wird wie bei den meisten Tumoren im Kindesalter zufällig gestellt: Entweder im Rahmen einer Traumabklärung beim Abdomenultraschall oder bei der Abklärung anderer Krankheiten. Gesichert wird die Diagnose durch eine klinische und laborchemische Blut- und Harnuntersuchung sowie bildgebend durch Szintigraphie, Ultraschall, CT und MRT (■ **Abb. 1**). Eine Knochenmarkbiopsie zur Diagnostik der Knochenmarkbeteiligung wird ebenfalls durchgeführt.

Klinische Präsentation

Die Bandbreite der Lokalisation spiegelt sich im klinischen Erscheinungsbild des Tumors. Die Neuroblastome können ein Zufallsbefund im Rahmen eines Thoraxröntgens oder Bauchultraschalls bei der Abklärung anderer Symptomatik sein. Sie können sich aber auch entsprechend ihrer Lokalisation oder durch die Lokalisation der Metastasen und paraneoplastischer Syndrome klinisch manifestieren. Trotz der zu erwartenden vielen Möglichkeiten lassen sich 3 klinische Erscheinungsformen zusammenfassen.

Lokalisierte Tumoren

Diese Form ist in ca. 40% der Fälle anzutreffen, paraspinale Tumoren treten mit einer Häufigkeit von 5–15% auf und können durch die Neuroforamina in den Spinalkanal vorwachsen. Fünf Prozent der neu diagnostizierten Neuroblastome zeigen tatsächlich neurologische Symptome durch Wurzelirritation oder Myelonkompression, wie motorische Schwäche, sensible Defizite und Schmerzen [1, 3, 10]. Neuroblastome in Höhe der Halswirbelsäule präsentieren sich nicht selten mit einer Horner-Trias, Dysphagie oder Stridor [9].

Die paraneoplastischen Syndrome sind durch 2 Hauptsymptome gekennzeichnet: Einerseits finden sich wässrige, sehr schwer beherrschbare Durchfälle mit Gedeihstörung der Kinder infolge der Sekretion vasoaktiver Peptide. Diese verschwinden sofort nach Tumorresektion.

Andererseits können die Kinder in 2–4% der Fälle ein Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (Kinsbourne-Syndrom) ent-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

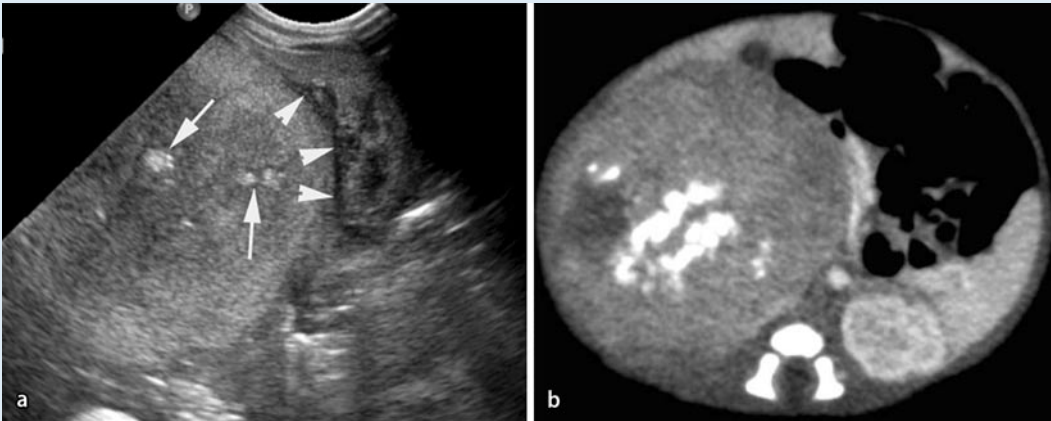


Abb. 1 ▲ **a** Der Ultraschall bei einem Neugeborenen zeigt eine große Raumforderung mit scholligen Verkalkungen im Zentrum (*Pfeile*). Verlagerung und Pelottierung der Niere (*Pfeilspitze*) ohne Zeichen des invasiven Wachstums. **b** Axiale Rekonstruktion eines KM-gestützten MSCT beim selben Kind wie in **a** mit inhomogener KM-Aufnahme des Tumors, unregelmäßigen scholligen zentralen Verkalkungen und Verlagerung von Niere und Aorta

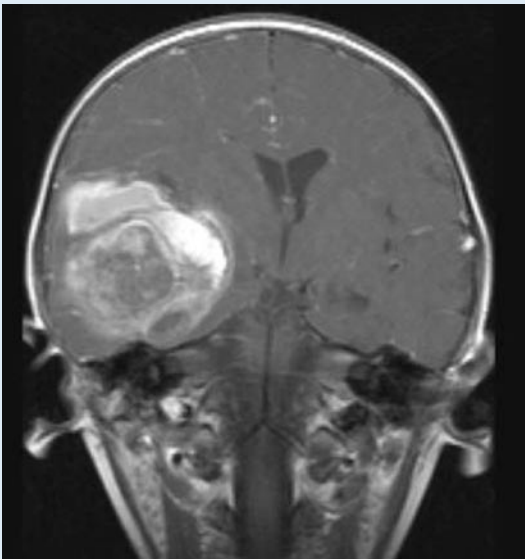


Abb. 2 ▲ Intrazerebrale Metastase eines Neuroblastoms. In der T1-gewichteten Bildgebung, nach i.v.-Gabe von Gadolinium, deutliches Anfärben des Tumors mit Mittellinienverlagerung und Seitenventrikelkompression rechts

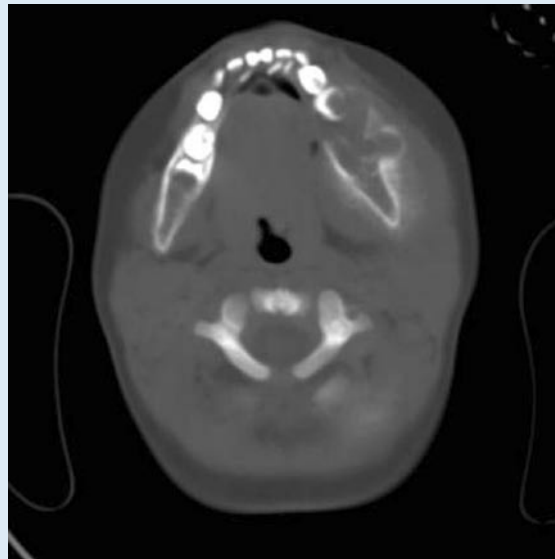


Abb. 3 ▲ Die axiale Rekonstruktion im Knochenfenster eines MSCT bei einem Kind mit „raccoon eye“ zeigt eine ausgedehnte knöcherne Metastasierung der Mandibula. Nicht im Bild die Beteiligung von Maxilla und Orbita

wickeln, bei dem „rapid eye movement“, Ataxie und unkontrollierte Muskelbewegungen auftreten. Die meisten Kinder mit Kinsbourne-Syndrom haben hinsichtlich ihrer Tumoren eine günstige Prognose. Trotzdem zeigen diese Kinder in 70–80% der Fälle neurologische Langzeitschäden [7, 12].

Metastasenerkrankung

Bei der Hälfte der Patienten sind anlässlich der Erstdiagnose bereits Metastasen zu finden, wobei zwischen Fern- (Kortikalis der Knochen, Knochenmark, Leber und entfernte Lymphknoten) und loko-

regionären Metastasen (Lymphknoten in unmittelbarer Nachbarschaft zum Primärtumor) zu unterscheiden ist (■ **Abb. 2**). Kinder mit Metastasen sind klinisch sehr beeinträchtigt und wirken typischerweise bei Diagnosestellung krank, wogegen Kinder mit lokalisierten Tumoren eher gesund wirken.

Neuroblastome zeigen eine ungeklärte Tendenz, in die knöcherne Orbita mit den klinischen Zeichen einer lokalen Ecchymose („raccoon eyes“, „Waschbärenaugen“, ■ **Abb. 3**) zu metastasieren, dies sollte nicht mit einer Kindesmisshandlung verwechselt werden [13].

Eine übliche Metastasierung erfolgt mit bläulich schimmernden Knoten in die Haut, die auf keinen Fall mit Hämangiomen verwechselt werden dürfen und ebenfalls als Erstmanifestation auftreten können.

Eine Metastasierung in das Knochenmark kann durch Ersatz des Knochenmarks mit den Symptomen des Knochenmarkdefizits auftreten [10].

Eine weitere sekundärblastomatöse Manifestation ist die Renin-mediierte Hypertension durch Beeinträchtigung der Nierengefäße. Dies kann aber ebenso durch den Primärtumor verursacht sein,

Tab. 1 INSS-Stadieneinteilung

Stadium 1	Weitgehend resezierter lokalisierter Tumor mit oder ohne mikroskopischem Residualtumor; ipsilaterale Lymphknoten sind mikroskopisch tumorfrei; Lymphknoten, die am resezierten Primärtumor anhaften, können befallen sein
Stadium 2B	Lokalisierter Tumor mit oder ohne weitgehend kompletter Resektion, nicht am Tumor adhärenzte ipsilaterale Lymphknoten sind mikroskopisch befallen. Vergrößerte kontralaterale Lymphknoten sollen mikroskopisch tumorfrei sein
Stadium 3	Nicht resezierbarer einseitiger Tumor mit infiltrativem Wachstum über die Mittellinie, mit oder ohne regionale Lymphknotenbeteiligung. Oder einseitig lokalisierter Tumor mit Befall kontralateraler Lymphknoten oder Mittellinientumor mit beidseitiger Infiltration (nicht operabel) oder mit Lymphknotenbefall
Stadium 4	Jeder Primärtumor mit Fernmetastasen in Lymphknoten, Knochen, Knochenmark, Leber, Haut oder andere Lokalisationen (sofern nicht ein 4S vorliegt)
Stadium 4S	Kleiner lokalisierter Tumor bei Kindern unter 12 Monaten (wie als Stadium 1, 2A oder 2B) mit Befall limitiert auf Haut, Leber oder Knochenmark

wenn dieser den Nierenhilus umscheidet und die Gefäße komprimiert.

4S-Erkrankung

Das Stadium 4S (S: Spezial) hat eine Häufigkeit von 5% der Neuroblastomfälle. Die Erkrankung zeichnet sich durch einen kleinen lokalisierten Tumor mit Metastasen in Leber, Haut oder Knochenmark aus. Obwohl sich diese Tumoren spontan zurückbilden können, kann die Lebermanifestation progredient werden und somit zu einer erheblichen respiratorischen Beeinträchtigung führen [10, 13].

Staging

Das Staging des Neuroblastoms unterliegt zur Zeit einer Wandlung. Bislang wurde der Tumor nach der INSS-Klassifikation eingestuft, die aus der Evans-Klassifikation hervorgegangen ist. 1986 als Konsensus einer internationalen Gruppe entstanden wurde die INSS-Klassifikation 1993 überarbeitet und bestimmt den Tumor nach radiologischem und szintigraphischem Erscheinungsbild, inklusive Lymphknotenbefall und Knochenmarksbeteiligung, chirurgischer Operabilität und makro- sowie mikroskopischer postoperativer Situation. Der Vorteil dieses Systems liegt v. a. in der Therapieüberprüfung und Prognosebeurteilung des Neuroblastoms (■ **Tab. 1**).

Ein neues System des Tumorstaging wurde in Whistler 2005 als International Neuroblastoma Risk Group (INRG) diskutiert und wird das System modifizieren – demnach wird in „high risk“, „intermediate risk“ und „low risk Neuro-

blastoma“ differenziert werden. Zugrunde liegen dieser Arbeitsgruppe die Daten von über 11.000 Kindern, die in Europa, Japan, USA, Kanada und Australien zwischen 1974 und 2002 therapiert und untersucht wurden. Das endgültige System und die Stadieneinteilung werden in absehbarer Zeit publiziert werden [10]. Für die Hochrisikoerkrankung liegt bereits eine nähere Definition vor.

High risk bedeutet demnach Tumoren mit Metastasen bei Diagnose (außer kindlichen 4S-Tumoren) sowie alle myc-n-amplifizierten Tumoren unabhängig vom Alter der Kinder.

Der präoperativen Evaluation wird deutlich mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, sie soll das Risiko und die Sicherheit („risk and safety of surgery“) einer anstehenden Operation bestimmen (■ **Abb. 4**). Das sind die Ergebnisse der SIOPEN-Studien (Europäische Gesellschaft für pädiatrische Onkologie, SIOP), die im 6. und 7. Rahmenprogramm der EU laufen und gezeigt haben, dass die präoperative Erhebung derartiger Risikofaktoren die Prognoseabschätzung verbessern kann [10, 13]. Dies ist auch Teil einer SIOPEN-Studie (SIOPEN-R-NET), bei der DICOM-Dateien aller bildgebenden Disziplinen (Pathologie, Biologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Radiologie) über eine europaweite Datenleitung auf einem Server gesammelt werden und ein zentraler Review das Verständnis v. a. der „High-risk“-Tumoren vertiefen soll, mit der die hohe Rezidivrate erklärt und verhindert werden soll.

Im Rahmen dieser Studien, die alle INRG-Stadien beinhalten, werden die radiologischen Risikofaktoren („image defined

Radiologe 2008 · 48:940–945
DOI 10.1007/s00117-008-1652-7
© Springer Medizin Verlag 2008

M. Hörmann

Neuroblastom im Kindesalter

Zusammenfassung

Neuroblastome zeigen ein sehr heterogenes Bild und können sich vom gutartigen Tumor, der sich spontan zurückbildet, bis zum foudroyant verlaufenden Tumor präsentieren. Mehr als die Hälfte der Neuroblastome müssen als Hochrisikotumoren klassifiziert werden, mit einer ausgesprochen hohen Rezidivrate. Die Überlebensrate von Kindern mit einem Neuroblastom liegt trotz multimodaler Therapie bei unter 40%. Durch internationale Multicenterstudien seit den frühen 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts liegen immer mehr Daten vor, die zu einer neuen Betrachtung der Diagnosestellung, des Stagings, der Tumorbiologie und -pathologie und des therapeutischen Vorgehens führen.

Schlüsselwörter

Neuroblastom · Onkologie · Magnetresonanztomographie (MRT) · Mehrschichtcomputertomographie (MSCT) · Kinder

Neuroblastoma in children

Abstract

Neuroblastomas have a very heterogenic clinical presentation, ranging from relatively benign forms with the potential of spontaneous regression, to foudroyant malignant forms. Over half of neuroblastomas must be classified as high-risk tumors with a markedly high rate of recurrence. Despite multidisciplinary therapeutic approaches, the survival rate of children with this type of tumor is still below 40%. An ever-growing amount of data from international studies dating from the early 1970s onwards, points to the necessity of re-evaluating the medical approach in establishing the diagnosis and staging, understanding tumor biology and pathology, as well as therapy planning.

Keywords

Neuroblastoma · Oncology · Magnetic resonance imaging (MRI) · Multislice computed tomography (MSCT) · Children

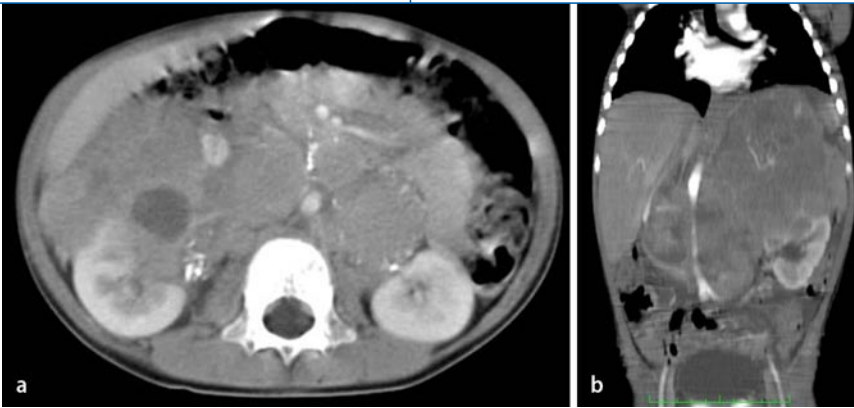


Abb. 4 ▲ Die axiale (a) und koronale (b) Rekonstruktion eines MSCT nach i.v.-KM-Gabe zeigen ein großes Neuroblastom mit inhomogener Struktur mit teils zystischen, teils kalkhaltigen Arealen. Überschreiten der Mittellinie und Umscheidung der Aorta und aller ihrer viszerale Äste. Der Befund erfüllt operative Risikokriterien

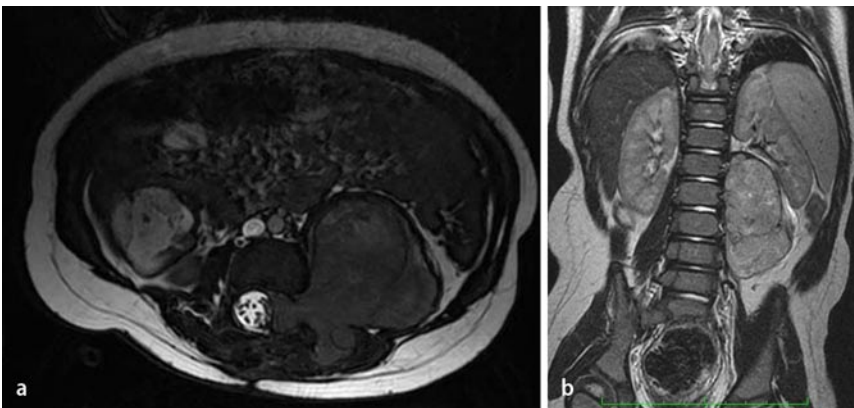


Abb. 5 ▲ a T1-gewichtete axiale MR-Sequenz mit eindrucksvoller intraforaminaler, extraduraler, intraspinaler Ausdehnung eines Neuroblastoms aus dem Grenzstrang links mit deutlicher Aufweitung des knöchernen Neuroforamens und Infiltration in die autochthone Rückenmuskulatur links. b Die koronale T2-gewichtete Sequenz demonstriert den raumfordernden Effekt des inhomogenen Tumors durch Anhebung und Verlagerung der linken Niere

risk factors“) erhoben, um bei lokalisierten Tumoren die Risikoabschätzung und Prognosebeurteilung zu verbessern.

INRG-Stadium-I-Tumoren sind demnach lokalisierte Tumoren, die nicht lokal invasiv wachsen. Lokal invasives Wachstum wird als INRG-Stadium-II definiert. Die Stadien M und MS werden Tumoren mit Fernmetastasen oder den Kriterien der 4S-Tumoren entsprechen. Der „cut off“ des 4S-Stadiums wird von derzeit 12 Monaten auf 18 Monate angehoben, da gezeigt werden konnte, dass diese Kinder im Alter von 15–18 Monaten mit Tumoren ohne myc-n-Amplifikation eine deutlich bessere Überlebensrate hatten als bisher angenommen, wenn diese Kinder intensiv therapiert werden [4, 19]

Andere prognostische Faktoren

Wichtige Faktoren zur Prognoseerstellung sind Biologie und Histopathologie der Tumoren. Dazu gehört die Einteilung in „favourable“ und „unfavourable“ Tumoren (günstige und ungünstige), entsprechend ihrer Neuroblastendifferenzierung, ihres Schwann-Stromagehalts und des Alters bei Diagnose. Eine weitere, differenzierte Einteilung wurde im International Neuroblastoma Pathology Classification System definiert [20]

Biologische Kriterien für die Stadieneinteilung sind die myc-n-Amplifikation und die Diploidität im DNA-Index (nahezu diploid bis hyperdiploid bzw. nahezu triploid).

Die myc-n-Amplifikation bedeutet eine Verschlechterung der Prognose und

eine „nahezu Triploidität“ eine Prognoseverbesserung.

Genetische Defekte konnten bei Kindern mit Neuroblastomen ebenso nachgewiesen werden: Deletionen finden sich am kurzen Arm des Chromosoms 1 sowie der Chromosomen 11 und 17 [10].

Das fetal diagnostizierte Neuroblastom

Das Neuroblastom ist mit dem Teratom die häufigste Neoplasie, die im Mutterleib diagnostiziert wird. Es präsentiert sich zumeist als Raumforderung der Nebennierenregion und muss von einer breiten differenzialdiagnostischen Palette abgegrenzt werden. Dazu gehören die Einblutung in eine Nebenniere, der extrapulmonale Sequester, aber auch das mesoblastische Nephrom. Hilfreich für die Diagnose eines Neuroblastoms können die bevorzugte Lokalisation in der rechten Nebennierenloge sowie zystische und solide Anteile und die Diagnosestellung im 3. Trimenon sein. Verkalkungen können auftreten, sind allerdings seltener als beim kindlichen Neuroblastom. Die Prognose der intrauterin diagnostizierten Neuroblastome ist günstig, die Therapie daher konservativ oder nur beobachtend [13, 22].

Zunehmend wird mit dem vermehrten Einsatz im Rahmen einer fetalen MRT-Untersuchung ein Neuroblastom diagnostiziert.

Bildgebung

Die primäre Diagnostik abdomineller Tumoren erfolgt bei Kindern immer mit dem Ultraschall. Das Neuroblastom ist heterogen in seiner Erscheinung, zystische Areale sind selten. Verkalkungen treten häufig auf, sind allerdings in ihrem Erscheinungsbild sehr variabel. Die ipsilaterale Niere wird verdrängt, ebenso die Aorta, V. cava inferior und die Portalvene. Die Nierenarterie und die Viszeraläste der Aorta können vom Tumor umschieden sein. Bereits mit dem Ultraschall sollte mit einer Doppleruntersuchung die Gefäßsituation abgeschätzt werden. Eine Metastasierung in die Leber kann ebenfalls mit dem Ultraschall diagnostiziert werden und soll-

te gegenüber der seltenen Invasion in die Leber differenziert werden.

Die Stadieneinteilung erfordert eine moderne Schnittbilduntersuchung wie CT (Mehrzeilen-CT) oder MRT. Mit der kontrastgestützten CT-Untersuchung lässt sich der Gefäßbezug hervorragend bestimmen. Eine Umscheidung der Viszeraläste der Aorta und v. a. die Gefäße des Nierenhilus sind mit der Mehrschicht-CT mit den unterschiedlichen Rekonstruktionssebenen sehr gut zu evaluieren.

Die MRT ist der CT-Untersuchung bei der Beurteilung einer spinalen Beteiligung und der Differenzierung einer Knochenmarkinfiltration deutlich überlegen (▣ Abb. 5). Die Knochenmarkinfiltration präsentiert sich entweder als diffuse Infiltration oder als noduläre heterogene Signalalterationen, T₁-gewichtet homogen oder minimal heterogen muskelisointens bis angedeutet hypointens. Kontrastmittelapplikation und T₁-gewichtete Sequenzen erhöhen die Treffsicherheit erheblich und zeigen einen inhomogenen Signalanstieg. Auf STIR- (Short-tau-inversion-recovery-)Sequenzen erkennt man ebenfalls homogene bis heterogene Signalanstiege, höher als Liquorflüssigkeit [14].

Eine ¹²³I-Meta-Iodobenzylguanidin- (¹²³I-MIBG-)Untersuchung ist unerlässlich zur Diagnose des Primärtumors, aber auch zur Metastasensuche. In den seltenen Fällen eines MIBG-negativen Tumors empfiehlt es sich, eine ^{99m}Tc-Methyldiphosphonat-Szintigraphie anzuschließen.

Die MIBG-Szintigraphie hat ähnliche Ergebnisse wie die Knochenmarkbiopsie bei der Diagnose der Knochenmarkbeteiligung, hat aber den Vorteil, das gesamte Skelettsystem zu erfassen. MRT und MIBG-Szintigraphie haben vergleichbare Erfolge bei der Knochenmarkbeurteilung des primären Stagings. In der Therapiekontrolle ist die Szintigraphie der MRT jedoch überlegen. Ein semiquantitatives MIBG-Scoring wird mittlerweile zur Diagnose des Therapieerfolgs bei Metastasen angewendet. Wenn die Metastasen im MIBG-Szintigramm nicht mehr nachweisbar sind („complete response“, CR), werden die Primärtumoren, sofern keine Risikofaktoren bestehen, reseziert.

Postoperativ bieten sich Ultraschall, MSCT und MRT zur Erhebung der lo-

kalen Situation im Operationsgebiet an. Unmittelbar postoperativ ist es allerdings schwierig, mit allen bildgebenden Methoden zwischen einem Resttumor und Narbengewebe zu differenzieren. Erst im längerfristigen Verlauf lassen sich hier Differenzierungen erreichen.

Die Bedeutung der PET-CT mit Positronen emittierenden Substanzen wie F-18-Fluorodesoxyglucose im Vergleich zur MIBG-Szintigraphie sind im Erprobungsstadium [8, 17]. Ganzkörper-MR-Untersuchungen werden ebenfalls erprobt, die vorliegenden Daten sind noch nicht geeignet, um den tatsächlichen klinischen Stellenwert zu erkennen [5]

Fazit für die Praxis

Mittlerweile sind nahezu alle Kinder, die an einem Neuroblastom erkrankt sind, in Studien aufgenommen. Damit lassen sich gezielt neue Therapieansätze und Diagnosekonzepte verfolgen. Das Verständnis der Tumoren wird immer besser, damit können sich, wie es sich auch die EU im 6. und 7. Rahmenprogramm zur Aufgabe gemacht hat, Lebenserwartung und Lebensqualität der betroffenen Kinder deutlich steigern.

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. M. Hörmann
Abteilung allgemeine Radiologie
und Kinderdiagnostik,
Medizinische Universität Wien,
Währingergürtel 18–20, A-1090 Wien,
Österreich
marcus.hoermann@meduniwien.ac.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P et al. (2001) Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 19: 183–190
2. De Bernardi B, Nicolas B, Boni L et al. and the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma (2003) Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: comparable results with three consecutive high-dose protocols adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 21: 1592–1601
3. De Bernardi B, Balwiercz W, Bejant J et al. (2005) Epidural compression in neuroblastoma: diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett* 228: 283–299

4. George RE, London WB, Cohn SL et al. (2005) Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23: 6466–6473
5. Goo HW, Choi SH, Ghim T et al. (2005) Whole-body MRI of paediatric malignant tumours: comparison with conventional oncological imaging methods. *Pediatr Radiol* 35: 766–773
6. Hiorns MP, Owens CM (2001) Radiology of neuroblastoma in children. *Eur Radiol* 11: 2071–2081
7. Kaplan SJ, Holbrook CT, McDaniel HG et al. (1980) Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 134: 21–24
8. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM et al. (2001) Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol* 19: 3397–3405
9. Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ et al. (2006) Pediatric horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol* 142: 651–659
10. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL (2007) Neuroblastoma. *Lancet* 369: 2106–2120
11. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al. (1999) Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 341: 1165–1173
12. Matthay KK, Blaes F, Hero B et al. (2005) Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genova, Italy 2004. *Cancer Lett* 228: 275–282
13. McHugh K (2007) Renal and adrenal tumours in children. *Cancer Imaging* 7: 41–51
14. Meyer JS, Siegel MJ, Farooqui SO et al. (2005) Which MRI sequence of the spine best reveals bone-marrow metastases of neuroblastoma? *Pediatr Radiol* (8): 778–785
15. Nishi M, Miyake H, Takeda T et al. (1987) Effects of the mass screening of neuroblastoma in Sapporo City. *Cancer* 60: 433–436
16. Sawada T, Kidowaki T, Sakamoto I et al. (1984) Neuroblastoma. Mass screening for early detection and its prognosis. *Cancer* 53: 2731–2735
17. Scanga DR, Martin WH, Delbeke D (2004) Value of FDG PET imaging in the management of patients with thyroid, neuroendocrine, and neural crest tumors. *Clin Nucl Med* 29: 86–90
18. Schilling FH, Spix C, Berthold F et al. (2003) Children may not benefit from neuroblastoma screening at 1 year of age. Updated results of the population based controlled trial in Germany. *Cancer Lett* 197: 19–28
19. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC et al. (2005) Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 23: 6474–6480
20. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al. (1999) The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 86: 364–372
21. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ et al. (2002) Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 346: 1041–1046
22. Woodward PJ, Sohaey R, Kennedy A, Koeller KK (2005) From the archives of the AFIP: a comprehensive review of fetal tumors with pathologic correlation. *Radiographics* 25: 215–242