

Nerwiak zarodkowy współczulny - Neuroblastoma. Przegląd literatury

Neuroma embryonic sympathetic - Neuroblastoma. Review of the literature

Agnieszka Budny ¹, Jakub Litak ², Cezary Grochowski ³

¹ Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św Jana z Dukli

² Oddział Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej SPSK 4 w Lublinie

³ Katedra Anatomii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Abstrakt

Nerwiak zarodkowy współczulny wywodzi się z komórek nerwowych, z których podczas prawidłowego rozwoju powstają zwoje układu współczulnego oraz rdzeń nadnerczy. Ognisko pierwotne jest znajdowane z tego powodu wzdłuż osi ciała - w miednicy, okolicy zaotrzewnowej, śródpiersiu, szyi, w tylnej części jamy czaszki lub w nadnerczach. W postaci wrodzonej choroba może dotyczyć obu nadnerczy.

Abstract

Embryonic Neuroma sympathetic is derived from nerve cells, of which during normal development are sympathetic ganglia and the adrenal Medulla. Primary outbreak is found for this reason along the axis of the body - in the pelvis, retroperitoneal, bone, liver, neck, back of the cranial cavity or in the adrenal glands. In the form of congenital disease may refer to both of the adrenal glands.

Słowa kluczowe: nerwiak zarodkowy współczulny, neuroblastoma
Key words: neuroma embryonic sympathetic, neuroblastoma.

Nerwiak zarodkowy współczulny wywodzi się z komórek nerwowych, z których podczas prawidłowego rozwoju powstają zwoje układu współczulnego oraz rdzeń nadnerczy. Ognisko pierwotne jest znajdowane z tego powodu wzdłuż osi ciała - w miednicy, okolicy zaotrzewnowej, śródpiersiu, szyi, w tylnej części jamy czaszki lub w nadnerczach. W postaci wrodzonej choroba może dotyczyć obu nadnerczy [1].

Epidemiologia.

Neuroblastoma jest najczęstszym guzem litym występującym pozaczaszkowo u dzieci. Stanowi 6-8% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego. Współczynnik zachorowalności w Polsce w ciągu roku wynosi 9,3 na 1 milion dzieci do 14. roku życia. Szczyt zachorowania przypada na 2. rok życia, zaś 90% przypadków występuje u dzieci do 5.rz. Jednocześnie jest to najczęstszy nowotwór złośliwy okresu noworodkowego- około 37% zachorowań odnotowuje się na ten przedział wieku rozwojowego [1]. Nerwiak zarodkowy współczulny rzadko występuje u starszych dzieci, a jeszcze rzadziej u młodzieży i młodych dorosłych. Chłopcy chorują nieznacznie częściej (1,2:1). Nie ma znaczących różnic w częstości występowania tego nowotworu pod względem przynależności rasowej pacjenta, jednakże odnotowuje się wyższą złośliwość nerwiaka wśród rasy czarnej, a zatem gorszą jego odpowiedź na leczenie i rokowanie [2].

Etiologia.

Etiologia rozwoju nerwiaka zarodkowego nie jest do końca poznana. Poszukiwane są czynniki ryzyka, które zaburzają różnicowanie i dojrzewanie pierwotnych komórek grzebieni nerwowych. Z tej przyczyny sensowne wydaje się zakwalifikowanie tego guza do grupy chorób związanych z zaburzeniami rozwoju cewy nerwowej. Niejednokrotnie podłożem neuroblastoma są czynniki genetyczne przekazywane dziecku przez rodzica. Około 1% do 2% pacjentów z neuroblastoma posiada dodatni wywiad rodzinny z tą chorobą. Wśród nich nowotwór zazwyczaj ujawnia się w młodszym wieku (ok. 9 miesiąc życia przy zdiagnozowaniu) i możliwe jest wystąpienie choroby pierwotnie wielogniskowej nawet u 20%. U dzieci ozdowieńców w 50% przypadkach istnieje ryzyko rozwoju tego nowotworu [1]. W badaniach cytogenetycznych najczęściej mówi się o delecji dystalnego odcinka krótkiego ramienia 1 chromosomu- del 1p36, mutacji genu kinazy anaplastycznego chłoniaka ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), amplifikacji w rejonie dystalnego odcinka chromosomu drugiego zawierającego protoonkogen MYCN, jak też wielu innych [3,4].

Screening.

Aktualna wiedza nie uzasadnia przeprowadzania badań przesiewowych. Badania przeprowadzane w wieku 3 tygodni, 6 miesięcy lub 1 roku nie spowodowały zmniejszenia częstości występowania zaawansowanego stadium nerwiaka, ani nie zmniejszyły liczby zgonów. Screening w poszukiwaniu nerwiaka zarodkowego współczulnego prowadziłby do „naddiagnozowania” pacjentów, u których nigdy nie wystąpiłyby objawy kliniczne [5]. Związane jest to w pewnym stopniu z naturą guza, który wykazuje szeroki wachlarz zróżnicowania - od form łagodniejszych do złośliwych. Co zaskakujące, zaobserwowano jego samoistną regresję w wielu przypadkach. Prowadzone we wcześniejszych latach badania przesiewowe umożliwiały jedynie wykrycie postaci nowotworu o korzystnej biologii, co nie wpływało na wcześniejszą wykrywalność postaci z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, toteż nie wykazano skuteczności przeprowadzania screening'u dla neuroblastoma [6].

Obraz kliniczny.

Występowanie objawów klinicznych jest związane z umiejscowieniem ogniska pierwotnego oraz obecnością przerzutów. Ognisko pierwotne może rozwinąć się wszędzie tam, gdzie obecne są komórki układu współczulnego. Najczęstszą lokalizacją jest jama brzuszna (ok. 70% przypadków) - guz powoduje powiększenie obwodu pasa oraz związane z tym objawy uciskowe. Innymi lokalizacjami są: tylne śródpiersie (15%), miednica (2- 5%) i okolica szyjna (2-5%). Przerzuty szerzą się drogą naczyń limfatycznych oraz krwionośnych. Najczęściej występują przerzuty w kościach (tzw. zespół Hutchinsona tworzą objawy związane z przerzutami neuroblastoma do kości takie jak ból czy utykanie), rzadziej do wątroby, szpiku kostnego czy skóry. Niekiedy obserwuje się zjawisko samoistnego zanika przerzutów po usunięciu ogniska pierwotnego. Czasami niestety niezwykle trudno ustalić jest ognisko pierwotne, mimo że stwierdza się wysoce zaawansowaną chorobę z licznymi przerzutami. Przerzuty do płuc i mózgu zwykle pojawiają się jako nawrót choroby [1].

Niepokój powinny wzbudzić objawy takie jak: wyczuwalny guz w jamie brzusznej, zgrubienie jednostronne szyi, objaw Hornera (opadanie powieki, zwężenie źrenicy, zapadnięcie się gałki ocznej w głąb oczodołu, różnobarwność tęczówki po zajętej stronie), krwiaki okularowe, wytrzeszcz, bóle kostne czy niewydolność szpiku [7]. U niemowląt mogą być również widoczne niebieskawe guzki skórne i podskórne. Przy lokalizacji brzusznej pojawia się ból brzucha, nudności, wymioty. Zdarza się krwawienie do guza objawiające się gwałtownym powiększeniem, bólem, blednością powłok oraz spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Przy lokalizacji w tylnym śródpiersiu- duszność, częste infekcje płuc, trudności w przełykaniu pokarmu, ucisk naczyń (tzw. zespół żyły głównej górnej). Przy tej lokalizacji guz może wnikać przez otwory międzykręgowe, dając obraz klepsydrowaty. Neuroblastoma występujący w miednicy daje objawy w postaci zaparć czy zastoju moczu. Guzy kanału kręgowego powodują bóle pleców, porażenia kończyn, utykanie, trudności w oddawaniu moczu i stolca, skoliozę. U 90% chorych stwierdza się podwyższone stężenie katecholamin w moczu, które mogą powodować nadciśnienie tętnicze, nadmierne pocenie, zaczerwienienie

skóry, bóle głowy oraz rozdrażnienie. Podobne objawy obserwowano u ciężarnych z neuroblastoma płodu. Mało specyficzne objawy towarzyszące chorobie to m.in.: ubytek masy ciała, podwyższona temperatura ciała, powiększenie węzłów chłonnych, senność, osłabienie, łatwe siniaczenie skóry i pojawianie się na niej wybroczyn [1].

Zespoły paraneoplastyczne.

Z nerwiakiem zarodkowych współczulnym łączą się charakterystyczne zespoły objawów dodatkowych, występujące niezależnie od miejscowego wzrostu guza czy zaobserwowanych już przerzutów odległych. Najlepiej poznane to: zespół mioklonii i opsoklonii (ang. opsoclonus myoclonus syndrome OMS, dancing eyes syndrome), encefalopatia mózdkowa oraz zespół Kernera-Morrisona związany z nadmiernym wydzielaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego VIP. Opisywano również inne zespoły związane z tą chorobą (głównie z manifestacjami neurologicznymi), jednakże nie są one często występujące, a przez to gorzej poznane [8]. Niewiedza na temat tych zespołów powoduje, że pacjenci cierpiący od przejawów tego nowotworu są źle diagnozowani, poddawani zbędnym procedurom medycznym i błędnemu leczeniu, ale co najgroźniejsze- prawidłowe rozpoznanie stawiane jest z dużym opóźnieniem. Nietypowe manifestacje choroby kryjącej się pod maską zespołów paraneoplastycznych dotyczą najczęściej objawów neurologicznych, a zaraz za nimi objawów z układu pokarmowego i układu immunologicznego. Dokładny patomechanizm powstawania tych zespołów nie jest znany. Opisywano szereg przeciwciał, które na drodze autoimmunizacji mogłyby uszkadzać organizm. Spośród wielu, onkoprzeciwciała anti- Hu są najgłębiej zbadane. Obecność w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym przeciwciał anti- Hu u pacjentów chorych na neuroblastoma związane było ataksją mózdkową, paraliżem kończyny dolnej czy zaparciem stolca [9].

Niezwykle istotne jest zapoznanie się z typowymi objawami zespołów paranowotworowych, aby jak najwcześniej kierować pacjenta na dalszą, ukierunkowaną diagnostykę neuroblastoma i zapobiec trwałym następstwom neurologicznym wdrażając szybko skuteczne leczenie. Na obraz kliniczny zespołu mioklonii i opsoklonii składają się: chaotyczne, nieregularne ruchy gałek ocznych (opsoklonie), zez, ataksja mózdkowa, mutyzm, ślinotok, nudności i wymioty, dysfagia oraz mioklonie (ruchy mimowolne) [10]. Z kolei zespół Kernera-Morrisona związany jest z zaburzeniami endokrynnymi wywołanymi przez guz. Nowotwór stymuluje nadmierne wydzielanie wazoaktywnego peptydu jelitowego VIP, co wiąże się z ciężką biegunką, atonią jelit i bardzo silną ucieczką potasu (hipokaliemią) [11].

Diagnostyka.

Kryterium rozpoznania neuroblastoma jest zbadanie histologiczne wycinka pobranego z guza pod mikroskopem świetlnym. Alternatywą jest aspiracja szpiku kostnego zawierającego komórki nowotworowe wraz z oznaczeniem podwyższonych metabolitów katecholamin w moczu. Nerwiak zarodkowy współczulny jest to drobno-okrągłokomórkowy nowotwór

złośliwy. Im obraz jest bardziej zróżnicowany morfologicznie, tym mniejsza agresywność guza. U każdego pacjenta z podejrzeniem neuroblastoma powinna być wykonana punkcja szpiku kostnego z obu tylnych górnych kołców talerzy biodrowych. Badanie może wykazać skupiska komórek nowotworowych naciekających szpik. W dalszych badaniach tkanki nowotworowej jest możliwość określenia istotnych czynników prognostycznych (amplifikacji N-MYC czy indeksu ploidii DNA). Należy również określić stężenie katecholamin i ich metabolitów w 2-dobowej zbiórce moczu. Podwyższone stężenie dopaminy oraz kwasu homowanilinowego (HVA) i wanilinomigdałowego (VMA) jest objawem specyficznym dla neuroblastoma. Badanie to ma praktyczne znaczenie w rozpoznawaniu, ale również jest bardzo pomocne przy monitorowaniu przebiegu leczenia. Poziom metabolitów obniża się w trakcie efektywnego leczenia i w większości przypadków wzrasta w okresie progresji nowotworu. Obserwacje wielu badaczy wskazują, że do oceny stadium zaawansowania nowotworu przydatne jest również oznaczenie w surowicy krwi stężenia ferrytyny, enolazy neurospecyficznej oraz dehydrogenazy kwasu mlekowego [1].

W celu dokładnego określenia stadium zaawansowania i miejscowej rozległości neuroblastoma wykonuje się badania obrazowe, przy czym ich dobór jest uzależniony od lokalizacji guza. Obejmują one badanie USG, RTG, TK i MR. W badaniach mogą być widoczne charakterystyczne, nieregularne zwapnienia. Bardzo przydatnym badaniem diagnostycznym jest scyntygrafia z użyciem metajodobenzylguanidyny (MIBG) - znacznik ten lokalizuje się tylko w komórkach neuroblastoma. Pozwala ona na wykrycie ogniska pierwotnego lub przerzutów, głównie w kościach i szpiku kostnym. W przypadku podejrzenia zespołu uciskowego rdzenia kręgowego należy wykonać MR. W rzadkich przypadkach nerwiak może być wykryty w okresie prenatalnym podczas badania USG w czasie ciąży (32-37 tydz.). Nie można zapomnieć o podstawowych badaniach takich jak morfologia krwi czy badanie biochemiczne określające wydolność nerek i wątroby. Niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia występuje u chorych z zajęciem szpiku kostnego, zaś koagulopatia pojawia się w wyniku niewydolności hepatocytów przy przerzutach do wątroby [1, 12].

Czynniki rokownicze.

Na przestrzeni lat udało się osiągnąć ogromną poprawę przeżycia dzieci cierpiących na choroby nowotworowe. Szacuje się, że śmiertelność spadła od roku 1975 nawet o więcej niż 50%. W przypadku zachorowania na nerwiaka zarodkowego współczulnego 5-letnie przeżycie dla dzieci do 1 rż. wzrosło z 86% do 95%, zaś dla dzieci starszych do 14 rż. poprawiło się z 34% na 68%. Dla dzieci diagnozowanych w latach 1974-1989 5-letnie przeżycie wynosiło 46%. W latach 1999-2005 dla tej samej grupy chorych przeżycie 5-letnie wynosiło już 71% [13-15]. Pomimo optymistycznych danych statystycznych, każdy przypadek neuroblastoma należy traktować indywidualnie ze względu na duże wahania prognostyczne zależne m.in. od wieku pacjenta, histologii guza, jego genetyki czy biologicznych cech. Owe wskaźniki prognostyczne można zakwalifikować do poszczególnych markerów klinicznych, histologicznych czy biologicznych. Blisko 70% pacjentów w momencie stawiania diagnozy ma już rozwinięte przerzuty odległe [3].

Wiek pacjenta w momencie rozpoznania ma ogromny wpływ na rokowanie 5-letniego przeżycia. Dla dzieci do 1 rż. wynosi ono ok.90%. Dla pacjentów do 4 rż.- 68%, zaś dla dzieci w wieku 5- 9 lat już tylko 52%. Dzieci starsze w wieku 10-14 lat mają szanse na 5-letnie przeżycie wynoszące 66% [16]. Miejsce powstania ogniska pierwotnego również ma znaczenie w ustalaniu rokowania dla chorego. Udowodniono, że neuroblastoma umiejscowiony w nadnerczach posiada gorsze prognostycznie cechy niż guz powstały np. w tylnym śródpiersiu. Taki neuroblastoma będzie z większym prawdopodobieństwem wiązał się z niekorzystną amplifikacją protoonkogenu MYCN czy z większym zaawansowaniem choroby i gorszym leczeniem. Z kolei nerwiak zarodkowy pierwotnie wielogniskowy zdarza się rzadko, zazwyczaj u niemowląt, i zazwyczaj łączy się z dobrym rokowaniem. Należy ustalić, czy ma on związek z mutacją genu ALK występującą rodzinnie. Oprócz cech genetycznych, również cechy histologiczne nowotworu mają wpływ na przeżycie, m.in. liczba zaobserwowanych mitoz (tzw. indeks mitotyczny) czy stopień odróżnicowania komórkowego [1, 3]. Niekorzystnymi objawami jest triada objawów opisana przez Coldmana i Evans, tj.: mnogie przerzuty w kościach, wysoki poziom LDH > 1500 j.U oraz wysoki poziom ferrytyny > 142 mcg/dl w surowicy. Występowanie przerzutów do węzłów chłonnych po tej samej stronie co ognisko pierwotne nie rokuje gorzej dla chorego, ale wystąpienie przerzutów do węzłów po stronie przeciwnej już tak. Ustalenie szans przeżycia dla dziecka chorującego na nerwiaka zarodkowego współczulnego jest więc niezwykle trudne. Najczęściej stosowaną skalą w celu oceny stopnia zaawansowania choroby jest klasyfikacja INSS (International Neuroblastoma Staging System) według Ewans, D'Angio i Randolpha przedstawiona w Tabeli 1 [1, 3].

Tabela 1.

International Neuroblastoma Staging System INSS	
STOPIEŃ	CECHY
I	Guz zlokalizowany, wycięty makroskopowo radykalnie, z obecnością mikroskopowych pozostałości lub bez nich
IIA	Guz zlokalizowany, nieprzekraczający linii środkowej ciała, wycięty nieradykalnie makroskopowo, węzły chłonne po tej samej stronie niepozostające w łączności z guzem, bez mikroskopowych zmian nowotworowych
IIB	Guz wycięty makroskopowo, radykalnie lub nie, węzły chłonne po stronie guza niepozostające z nim w ścisłej łączności, zajęte mikroskopowo; powiększone węzły chłonne po stronie przeciwnej nie mogą być zajęte przez nowotwór w badaniu mikroskopowym
III	Nieoperacyjny guz po jednej stronie, naciekający poza linię środkową ciała, z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych lub bez zajęcia <i>lub</i> Guz po jednej stronie z zajęciem węzłów chłonnych po stronie przeciwnej <i>lub</i> Guz zlokalizowany w linii środkowej ciała naciekający obie strony, z zajęciem węzłów chłonnych lub bez zajęcia
IV	Jakikolwiek guz z obecnością przerzutów w odległych węzłach chłonnych, kościach, szpiku, wątrobie, skórze lub innych narządach z wyjątkiem przypadków zakwalifikowanych jako stadium IVS
IVS	Ognisko pierwotne w I, IIA lub IIB stadium zaawansowania i obecność przerzutów w skórze, wątrobie i/lub szpiku kostnym u dziecka < 1. rż. (liczba komórek nowotworowych w szpiku kostnym < 10%)

Spontaniczna regresja Nerwiaka Zarodkowego Współczulnego.

Fenomen spontanicznej regresji neuroblastoma u niemowląt był niejednokrotnie opisywany w literaturze naukowej. Zjawisko to często dotyczy niemowląt w stopniu zaawansowania IVS według klasyfikacji INSS. Niektórzy badacze sugerują, by niemowlęta z wykrytym małym guzem neuroblastoma incydentalnie podczas wykonywania kontrolnego USG jamy brzusznej, bezobjawowego, o niskim stopniu zaawansowania zostawić pod obserwacją. Cechy guza, które predysponują go do samoistnej remisji to: brak amplifikacji N-MYC, brak delecji chromosomu 1p, hiperploidia, brak ekspresji telomerazy, ekspresja HA-ras oraz ekspresja receptora TrkA (receptora czynnika wzrostu nerwów). U dzieci starszych zachodzić może z

kolei inne ciekawe zjawisko- samoistne dojrzewanie guza od postaci złośliwej neuroblastoma do postaci łagodnej ganglioneuroma [1, 12].

Leczenie.

Postępowanie jest skojarzone i składa się z chemioterapii wielolekowej, leczenia chirurgicznego oraz napromieniowania. Intensywność leczenia jest uzależniona od stadium zaawansowania choroby, wieku chorego i cech biologicznych guza. Opierając się na wymienionych cechach, nerwiaki zarodkowe współczulne można zakwalifikować do grupy ryzyka niskiego, pośredniego oraz wysokiego. W stadium I nerwiaka podstawą jest wycięcie operacyjne bez dalszego leczenia [1]. Nowinką techniczną w świecie medycyny są obecnie drukarki 3D. Za ich pomocą możliwe jest stworzenie m.in. modelu guza neuroblastoma przy pomocy wcześniejszych obrazów uzyskanych z badań tomograficznych. Taki model pomaga chirurgom lepiej wyobrazić sobie anatomię guza i przygotować wcześniej technikę zabiegu operacyjnego [17]. W stadium II postępowanie zależy od wieku pacjenta- noworodki i niemowlęta do 1.rz.wymagają zazwyczaj tylko leczenia operacyjnego, zaś u dzieci starszych konieczne jest intensywne leczenie skojarzone. W stadium III leczenie zaczyna się od chemioterapii indukcyjnej, a leczenie chirurgiczne jest wykonywane w drugim etapie. Po operacji jest kontynuowana chemioterapia i napromienianie pozostałości guza. W stadium IV podstawową formą leczenia jest chemioterapia wielolekowa. Odroczone leczenie ogniska pierwotnego (chirurgia / radioterapia) jest uzależniona od uzyskanej regresji nowotworu. W stadium IVS przy obecności objawów wskazujących na upośledzenie funkcji układu oddechowego, moczowego, przewodu pokarmowego i wątroby są wskazania do chemioterapii oraz napromieniania niskimi dawkami wątroby (3× co dwa dni dawką 1,5 Gy) [1]. Takie krótkie leczenie może rozpocząć dalszą samoistną regresję guza. Radioterapię stosuje się również w przypadku objawowego ucisku na rdzeń kręgowy przez masę nowotworową, gdy chemioterapia bądź próba chirurgicznej dekompensacji nie powiodła się. W Polsce stosowane są dwa protokoły leczenia: Tokyo oraz warszawski [3]. Chemioterapia składa się z winkrystyny, endoksanu, doksorubicyny, cisplatyny, etopozydu i karboplatyny. U dzieci ze zmianami w wątrobie i szpiku kostnym włącza się chemioterapię z użyciem cyklofosfamidu w niskiej dawce (5mg/ kg mc.) [1]. W różnych ośrodkach na świecie podejmowane są obecnie próby stosowania megaterapii z autologicznym przeszczepem szpiku. Ladenstein, lecząc tą metodą dzieci z neuroblastoma w IV stadium zaawansowania, uzyskał po 2 latach przeżycia wolne od choroby u 43% chorych, a Valteau-Couanet, lecząc niemowlęta z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, uzyskał po 5 latach przeżycia wolne od choroby u 63%. Próby hamowania angiogenezy są realizowane poprzez stosowanie fumagilliny, somatostatyny czy też metaloproteinaz. Duże nadzieje wiąże się z pochodnymi kwasu retinoinowego, zwłaszcza w leczeniu choroby resztkowej, ze względu na wielokierunkowe działanie tego leku- hamowanie rozrostu nowotworu, nasilenie apoptozy czy indukcję dojrzewania neuroblastoma. Trwają poszukiwania leków hamujących lekooporność [3]. Ciekawą koncepcją leczenia wspomagającego jest stosowanie diety ubogokalorycznej bądź diety ketogenicznej. Badanie z 2015 r. udowodnia na modelu myszy, że stosowanie takiej diety może mieć wpływ na ograniczenie rozrostu guza [18]. To

doniesienie z pewnością wymaga pochylenia się nad tematyką leczenia dodatkowego, które może zrewolucjonizować całościowe leczenie neuroblastoma u dzieci. Kolejnym lekiem, z którym związane są wielkie nadzieje na wyleczenie z nerwiaka zarodkowego jest lek kryzotyrib. Doniesienie ze spotkania ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology*) z 2012 roku wskazuje, że może on być skuteczny szczególnie w postaci choroby odpornej czy nawracającej [19]. Jest to stosunkowo nowy lek ukierunkowany molekularnie przeciwko mutacjom występującym w genie ALK, dzięki czemu ma również zastosowanie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc [20].

Bibliografia:

1. Perek D. Choroby nowotworowe u dzieci. W: *Pediatrics*, Kawalec W, Grenda R, Ziółkowska H (red.). PZWL, Warszawa 2014; 624- 630.
2. Henderson TO, Bhatia S, Pinto N, et al.: Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 29 (1): 76-82, 2011.
3. Adamkiewicz-Drożyńska E. Prognostic factors and the new ways of treatment in *neuroblastoma*. *Współcz Onkol* (2000) vol. 4, 2 (72-75).
4. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al.: Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 455 (7215): 930-5, 2008.
5. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346 (14): 1047-53, 2002.
6. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al.: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 346 (14): 1041-6, 2002.
7. Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, et al.: Pediatric horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol* 142 (4): 651-9, 2006.
8. Yu-tong Zhang, Li-hua Feng, Zhen Zhang. Different Kinds of Paraneoplastic Syndromes in Childhood Neuroblastoma. *Iran J Pediatr*. 2015 Feb; 25(1): e266.
9. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al.: Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 36 (6): 612-22, 2001.
10. Takama Y, Yoneda A, Nakamura T et al. Early Detection and Treatment of Neuroblastic Tumor with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Improve Neurological Outcome: A Review of Five Cases at a Single Institution in Japan. *Eur J Pediatr Surg*. 2016 Feb;26(1):54-9.

11. Citak C, Karadeniz C, Dalgic B, et al.: Intestinal lymphangiectasia as a first manifestation of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 46 (1): 105-7, 2006.
- 12 Brodeur GM, Castleberry RP. *Neuroblastoma. W: Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Pizzo A, Poplack DG (red.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 761-97.
13. Childhood cancer by the ICC. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013, Section 29.
14. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014.
15. Childhood cancer. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013, Section 28.
16. Horner MJ, Ries LA, Krapcho M, et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2009.
17. Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S et al. Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT images. *J Pediatr Surg.* 2015 Dec;50(12):2112-5.
18. Morscher RJ, Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG et al. Inhibition of Neuroblastoma Tumor Growth by Ketogenic Diet and/or Calorie Restriction in a CD1-Nu Mouse Model. *PLoS One.* 2015 Jun 8;10(6):e0129802.
19. Mosse YP, Balis FM, Lim MS et al. Efficacy of crizotinib in children with relapsed/refractory ALK-driven tumors including anaplastic large cell lymphoma and neuroblastoma: A Children's Oncology Group phase I consortium study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 9500).
20. Czyżykowski R, Dębska S, Habib M i wsp. Kryzotynib - nowy lek ukierunkowany molekularnie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. W: *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2012, tom 8, nr 5, 197–203 *Via Medica* ISSN 1734–3542.