

最終講義

教室での神経芽腫治療の進歩と問題点

——40年の軌跡——

新潟大学医学部小児外科学講座

岩 淵 眞

Progress Concerning the Treatment for Neuroblastoma and
It's Problems over a Period of 40 Years

Makoto IWAFUCHI

*Department of Pediatric Surgery,
Niigata University School of Medicine*

It is my great pleasure to have a chance of presenting the last lecture at the meeting of the Niigata Medical Society. I was elected to the professor of clinical division of pediatric surgery, Niigata University Hospital in 1981 and have transferred to the position of the professor of department of pediatric surgery, School of Medicine, Niigata University in 1991. I will leave my position at Niigata University on reaching retiring age at the end of coming March. I greatly appreciate much kindness and support given me since I have become a surgeon by all of my teachers, friend, colleagues and students.

Today, I will present the paper entitled "progress concerning the treatment for neuroblastoma and it's problems over a period of 40years." We have treated 136 patients with neuroblastoma for past 40years. Eighty patients have survived. On starting treatment, some of the tumors turned out already advanced and too late to be cured. Since 1985, intensive induction chemotherapy have been used for advanced neuroblastoma and mass screening have been introduced for early detection of neuroblastoma. As a result, they improved the survival rate.

Key words: neuroblastoma, intensive induction chemotherapy, mass screening
神経芽腫, 腫瘍摘除, 化学療法, マスクリーニング, 新潟小児悪性腫瘍研究会

Reprint requests to: Makoto IWAFUCHI, 別刷請求先: 〒959-1228 燕市大字佐渡633番地
Tsubame Rosai Hospital 燕労災病院 岩 淵 眞
633 Sawatari Tsubame City
959-1228 JAPAN

はじめに

この度は伝統ある新潟医学会で最終講義の機会を与えていただき大変、光栄に存じます。私は昭和42年本学医学部助手に採用され46年頃から学生の講義を受け持ち、その後約31年間にわたり講義をしてきましたが本日が名実ともに医学部での最後の講義となりました。

講義を始める前に少しでも自己紹介をさせていただきまします。私は昭和36年インターン修了後、堺 哲郎教授の第一外科学教室に入局すると同時に大学院医学研究科に入学を許され本学アイソトープ総合センターで清水泰二教授のご指導のもと「I-DNA がエルリッヒ腹水癌細胞の蛋白代謝に与える影響について」の研究を行いました¹⁾。研究終了後、40年に外科学教室に戻り当時講師であった武藤輝一先生の研究班の一員に加えていただき一般外科の研修に励むとともに武藤先生が当時最先端の小児外科の手術もやっておられたので教えていただき、10年間外科のトレーニングをしたら、その後は市中の病院で働くことを希望していました。

ところが昭和44年堺教授が58歳の若さで逝去され、45年武藤先生が後任の教授に就任されてからは私が先生の指導の下で小児外科診療を専従でやることになり、以後昭和56年医学部付属病院に小児外科診療科が新設されると同時に教授に選任され、平成3年医学部に小児外科学講座が設置された時に同講座に移り、本日を迎えました。私の恩師堺先生は何時も私たちに一流の外科医に成るよう指導されておられました。胃癌を専門とする外科医が胃癌で薨れ先生は本当に残念であったと思います。また、武藤先生は私の兄弟子にあたりますが恩人でもあります。私は外科教室に入局後、先生に公私共に大変お世話になりました。先生との出会いが無ければ小児外科医としての現在の私はなかったと思っており人生における人との出会いの大切さを痛感しておりますし、先生には心より感謝しています。

さて、本題に入ります。現在まで私達の小児外科学教室では小児悪性腫瘍の生物学的特性および集学的治療の研究、非侵襲的小児消化管機能評価の新しい測定法の研究、小児の栄養代謝の研究、新生児外科疾患の新しい術式の開発の研究などを行ってきましたが、本日は小児悪性腫瘍の生物学的特性および集学的治療の研究のうち、私が力を入れて来た神経芽腫の治療の研究を紹介します。

神経芽腫の特色

神経芽腫の治療について話を進める前に神経芽腫とは

どのような腫瘍が簡単に説明します。神経芽腫は交感神経系組織から発生し、自然退縮や成熟化が見られる興味ある腫瘍で、本腫瘍はカテコラミンの代謝を掌り75-80%の症例では尿中にその代謝産物である vanillylmandelic acid (VMA) や homovanillic acid (HVA) を排出することが知られています。病期分類 (stage) は腫瘍の進行度を示し、stage III, stage IV の腫瘍とは進行神経芽腫のことです。stage III では腹腔内リンパ節転移を、stage IV では骨などの遠隔転移を認めます。本日は神経節芽腫を含め神経芽腫の治療について報告します。

神経芽腫治療の経年的変遷^{2),3)}

1968年から昨年〔2000年〕暮までに教室で取り扱った神経芽腫症例は136例で、そのうち生存例は80例、生存率59%です(マスキング症例45例を含みます)。

これからは、これまで診療してきた約32年間を治療内容の変遷によって1期から4期までに分け話しを進めます(表1)。1期(1968-1976)は進行例が多く、大半の症例が試験開腹に終わり、治療は化学療法や照射療法に頼らざるを得なかった時期です。2期(1977-1984)は外科医が治療面において役割を発揮できるのは手術しかないとの考えに基づき積極的に腫瘍を摘除することに努めた時期です。3期(1985-1996)はADR, CDDP, CPM, VCR など強力な化学療法を治療の中心に据えた時期で、厚生省がん研究助成金による研究班にも参加しました。一方、全国でマスキングが開始されたのも1985年で、以後神経芽腫の症例が多く発見されるようになりました。4期(1997-2000)はstage III, IVの進行例にたいする治療方針は3期と変わりませんがstage I, IIの腫瘍には抗がん剤を使用しない方針に転換した最近の4年間で現在もこの方針を継続中です。治療成績を示しますと(表2)、1期の生存率は11%、2期は43%、3期は66%、4期は95%で経年的に治療成績が良くなっています(3期、4期にはマス症例が夫々、34例、11例含まれています)。

新潟小児悪性腫瘍研究会⁴⁾

話が横道に逸れますが、昭和48年頃、外科に紹介されてきた神経芽腫のほとんどの症例が進行例で腫瘍摘除ができず、照射療法は一時的効果を認めましたが短期間で腫瘍は増大し、入院後数か月で亡くられることが続き、治療の手立てが見つからず悩んでおりました。或る日、ある研究会で県立がんセンター新潟病院小児科部長の内海治郎先生にお会いし、神経芽腫の治療に難渋している

表 1

神経芽腫に対する治療方針の変遷

新大児外 1968-2000.12

- 第 1 期： 化学療法>照射療法>手術
1968-1976
- 第 2 期： 手術>>化学療法>照射療法
1977-1984
- 第 3 期： 化学療法>>>手術>>照射療法
1985-1996
- 第 4 期： 第 3 期の方針+化学療法を軽減化（乳児例）
1997-2000

表 2

教室で経験した神経芽腫症例

1968~2000.12

第 1 期：1968~1976	2/19 [*] (11%) ^{**}
第 2 期：1977~1984	10/23 (43%)
第 3 期：1985~1996	49/74 (66%) 15/40(38%) ^{***}
第 4 期：1997~2000	19/20 (95%) 8/9(89%) ^{***}

*分子：生存例, 分母：全症例
**（ ）：生存率
***：マス症例を除いた数

80/136 (59%)

ことを打ち明けたところ先生も小児がんに興味をもって
おられ、それでは小児科と小児外科で協力して治療して
みようということになり、これを切っ掛けに新潟県内の
小児がん治療システムの大枠が出来上がり、症例を検討
する場として新潟小児悪性腫瘍研究会が昭和48年
(1973) 9月に発足しました。最初は小児科の医局、次
は放射線科の医局、そして現在は小児外科の医局で小児
科、小児外科、放射線科、病理科の先生が出席し開催さ
れています。25年以上にわたり続いており今月の例会で

193回を数えます。この会で多くの症例が検討され診断
や治療方針が決められてきました。また、新潟方式の治
療システムでは手術は大学病院小児外科で行い術前、術
後の化学療法は主にがんセンター小児科でやることにし
ました。さらに、大学病院の小児外科医が月に2回、が
んセンター小児科外来に出向き小児科医と一緒に術後の
患児を診察するなど、所謂、チーム医療を行ってまいり
ました。

各期別の治療成績

ここで1期, 2期, 3期の治療法と成績について詳しく述べます。1期は19例で, 1歳以上の症例が16例(84%)を占め, 病期もstage III, IVが17例(89%)と進行例が多くを占めました。腫瘍摘除は10例(53%)のみで, 化学療法(19例)と照射療法(17例)が主体に行われました。腫瘍が大きく侵潤が強い5症例には術前に照射療法が行われました。治療結果は生存は2例(stage II, IV-S各1)のみでstage III, IVの進行例17例は全例が死亡しました。昭和51年(1976), 本治療法では治療成績の向上は期待出来ないと判断し, 治療方針を変更することとしました。即ち, 出来るだけ手術で腫瘍を摘除する小さくすることに重点を置き, その後で化学療法を行うこととしました(照射療法は原則的には使用しないこととしました)。

2期は23例で, やはり1歳以上の症例が15例(65%)を占め, 病期分類ではstage III, IVが17例(74%)を占めるなど1期と同様の傾向を示しました。積極的に手術を行った結果, 20例(87%)に腫瘍の摘除が行われ, 抗がん剤もCPM, VCRが全例に使用されたほか, ADM(10例)やCDDP(5例)も少数例ですが使用されました。照射療法は8例(35%)に行われました。手術術式はprimary operation, second look operation, delayed primary operationなど腫瘍の進展状況に合わせ決定しました。治療結果はstage I, II, IV-Sの6例は全例生存, stage IIIも5例中3例が生存しましたが, stage IVの12例では生存は1例のみでした⁵⁾。stage IIIおよびIVの症例を対象に主腫瘍摘除の効果を2年生存率で見た結果, stage IIIでは効果が認められましたがIVでは効果なく⁶⁾ stage IVの症例を救命するためには主腫瘍摘除を主体にした本治療法には限界があると判断し, 強力な化学療法を主体にした新しい治療方針に変更することになりました。1985年にはADMとCDDPの供給体制が整い, 此れ等の抗がん剤に加えCPM, VCR, Daunomycinを使用した強力な化学療法を主体にした集学的治療プロトコールが厚生省がん研究班を中心に全国展開されることになり⁷⁾(詳細は省略), 私達もある時には班員として多くは研究協力者として参加しました。スタディグループは本治療のstage III, IVの2年生存率が77%, 54%に改善されたことを報告しています。一方, これらの抗がん剤を使った化学療法は強い骨髄抑制, 聴力障害, 血尿その他の副作用を示しましたが, 詳細は省略させていただきます。

3期の74例には生後6ヶ月時のマスキリーニングで発見された症例(以下 マス症例)が34例含まれているため(詳しくは後述), 1期, 2期に比べ, 1歳以上の症例の割合が34例(46%)と減少するとともにstage III, IV症例も38例(51%)と減少しました。化学療法が64例(86%)にしか行われなかった理由はマス症例にstage I, IIの早期例が多く, 術後化学療法を必要としなかった為です。全体の生存率は66%(49例)に達し, stage III, IV症例でも13例が生存しました。

マスキリーニング事業⁸⁾

一方, 1985年から神経芽腫の早期発見を目的にマスキリーニング事業が全国展開されました。これは前京都府立医大小児科教授の澤田 淳先生が京都で始められ全国展開を見たもので, 全国の6ヵ月乳児の尿中VMAを測定し, 高値の場合は病院でエコーまたはCTを行い腫瘍の有無を検査する方法です。本腫瘍では腹部腫瘍が触知されてからでは手遅れのことが多く, 腫瘍が触れる前に発見し治療しようとの発想で始められ, 問題が無いわけではありませんが現在も施行されています。

図1は症状が出た後診断された群を丸で, マスで発見された群をひし形で示しました。灰色は生存例, 黒は死亡例です。マス症例は現在のところ, 全例が生存しております。マス事業が行われなかったら, どうなったかを検討してみるためマス症例を除いてみた結果, マス以外で診断された症例は3期では40例となり, その生存率は38%(15例)で, 2期の43%と大差が無いと言う結果になりましたが(この事については後ほど検討いたします)一方, 4期ではマスを除いた9例中8例(89%)が生存し治療法が良かったことを確認しました。

stage III, IVの進行神経芽腫症例の治療成績⁹⁾

stage III, IVの進行神経芽腫症例の治療成績について話を進めます。2期におけるstage III, IV症例では17例中4例(24%)が生存し, その内訳はstage IIIが5例中3例(60%), stage IVが12例中1(8%)でした。一方, 3期におけるstage III, IV症例では38例中13例が生存(生存率34%)しましたが, この生存13例中には6例のマス症例が含まれており, これを除くと生存は7例で生存率は22%(7/32)と下がり, 2期の生存率24%と変わりがなくなりました。言い替えますと, マス症例を除くと2期と3期の間においてstage III, IVの治療結果には差がないこと, マス症例の中に予後が良い進行例が含まれており, 3期のstage III, IVの生存率を上

神経芽腫症例の経年的治療成績

新大児外 1968-2000.12

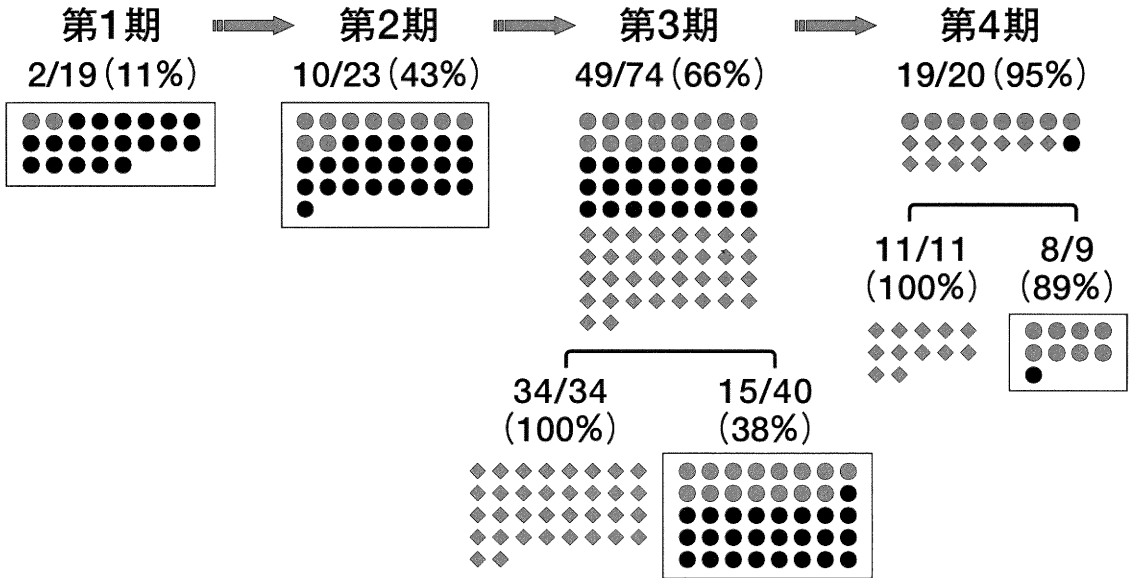


図 1

げたことが判ります。

次に、各期別の stage III および IV 症例の 2 年生存率、5 年生存率、10 年生存率を検討します (表 3)。1 期では stage III の 1 例だけが 2 年生存した以外 5 年、10 年生存例は認められませんでした。2 期では stage III の 5 例で 5 年生存率 80%、10 年生存率 60% を示しましたが、IV の 12 例では 5 年生存率、10 年生存率ともに 8% を示すに留まりました。3 期では、マス症例を含みますが、stage III の 7 例は全例が 10 年生存しましたが、その内 1 例は 10 年 8 カ月で他病死し、現在は 6 例が生存しています。一方、stage IV の 31 例も 2 年生存率 65%、5 年生存率 39%、10 年生存率 32% を示しましたが、その後 2 例が腫瘍死、1 例が他病死し、現在は 7 例のみが生存しており、3 期では stage IV 症例でも長期にわたり生存するようになりましたが、一方、10 年を過ぎて死亡する危険性がある事が判明しました。

図 2 は stage III、IV 群の各期別生存曲線ですが、1 期と 2 期の間、2 期と 3 期の間には有意さが認められました。

Stage IV の各期別治療成績

ここで、治療成績の最も悪い stage IV の症例のみを対象に 2 期と 3 期の治療成績を比較します。2 期では 12 例中僅か 1 例、8% が生存したのに対し、3 期では 31 例中 7 例、23% が生存しました。図 3 は stage IV の各症例の生存期間を 1 期、2 期、3 期、4 期に分け、示したのですが、3 期の症例は長期間生存した後死亡したことが判ります。

マスキング症例

次にマスキング症例について述べます。1985 年からマス事業が開始されたため、1984 年以前と比べ、治療方針が複雑になりました。全国では腫瘍を摘除せず観察している施設から腫瘍を摘出する施設まで種々の治療方針がとられていますが、新潟小児悪性腫瘍研究会では原則として発見されたものは小さくとも腫瘍を摘除する方針をとっています。

私達が日頃、尿中 VMA をはじめ多くの本腫瘍のマーカーを測定していますが、NSE、フェリチン、LDH を除いては腫瘍の組織を採取しなければ検査が出来ず、術前に十分な診断が出来ないのが欠点です。現在、マス

表 3

各期別 StageⅢ,Ⅳの2年,5年,10年生存率

新大児外1968-2000.12

	StageⅢ (%)			StageⅣ (%)		
	2年	5年	10年	2年	5年	10年
1期	14 (1/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/7)
2期	80 (4/5)	80 (4/5)	60 (3/5)	8 (1/12)	8 (1/12)	8 (1/12)
3期	100 (7/7)	100 (7/7)	100* (7/7)	65 (20/31)	39 (12/31)	32 (10/31)

*1例, 10年8ヶ月, 腎不全で死亡

進行神経芽腫 StageⅢ・Ⅳの各期別生存曲線 (Kaplan-Meier法)

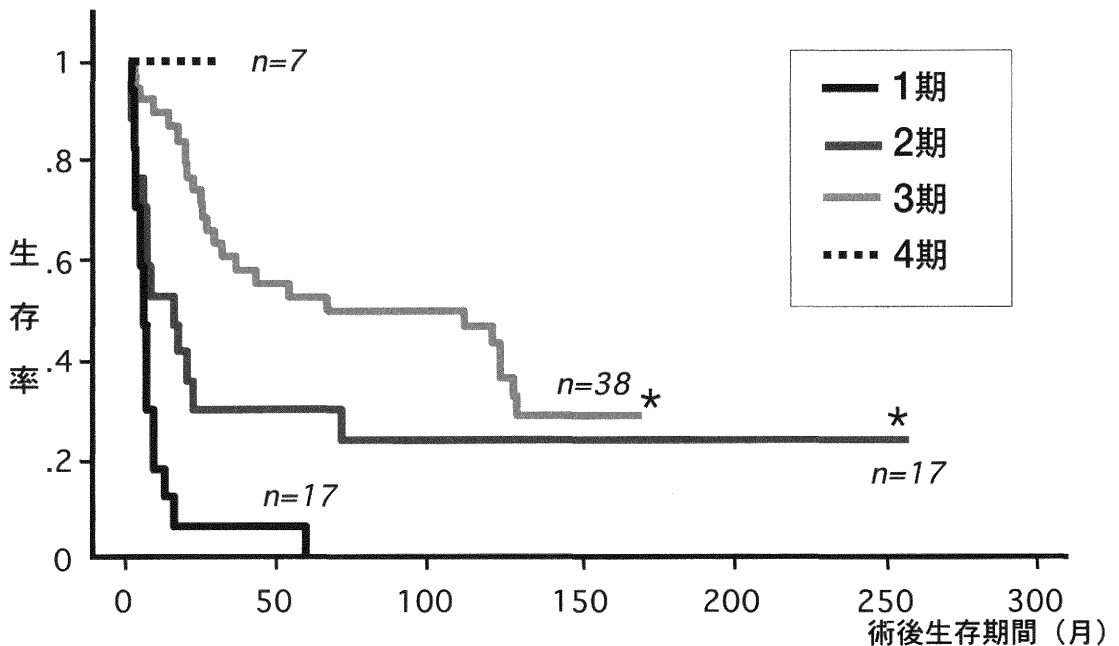


図 2

クリーニングで摘除された腫瘍を中心にその生物的特性を検索していますが¹⁰⁾, 今回は時間の関係でこの事については省略させていただきます.

1985年から2000年12月末までに, マスクリーニン

グで発見され, 小児外科で治療を受けた神経芽腫症例は45例です. これらの症例について予後因子を検討してみますと, 病期では stage I, II, IV-S の早期例が37例 (82%), DNAploidy では予後良好と考えられている

StageⅣの各期別治療成績

新大児外1968-2000.12

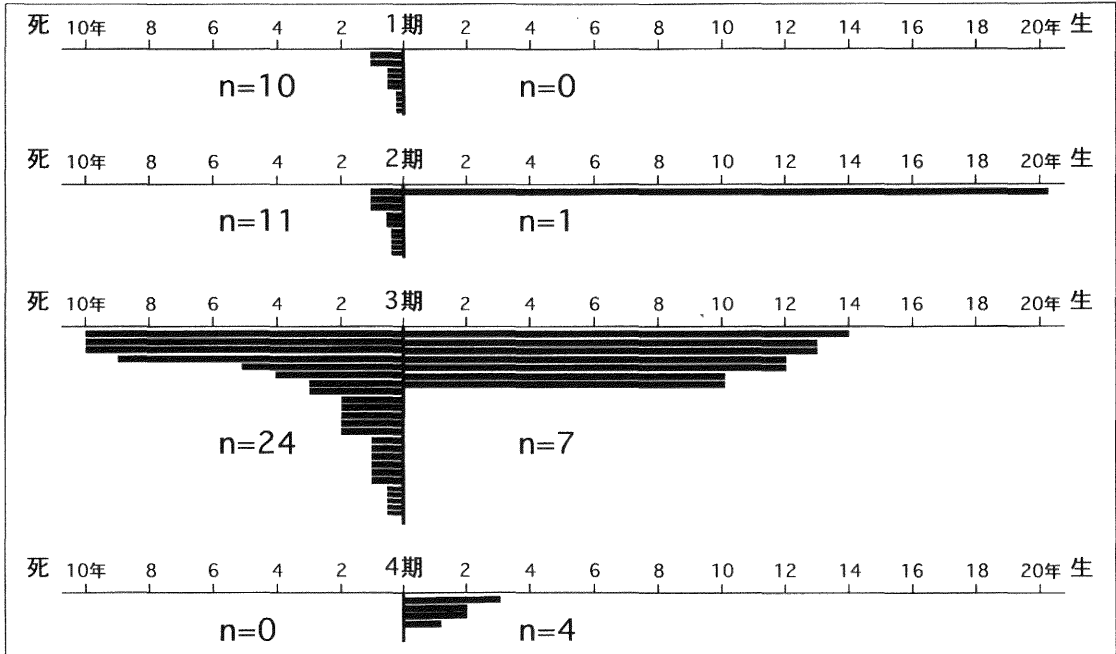


図 3

Aneuploidy が37例 (82%)、そして嶋田の分類では全例が Favorabl type で、N-myc では予後不良と云われている増幅例は1例もなく、マス症例の80%は予後良好と思われます。治療は44例が腫瘍摘除されています (腫瘍生検に終わった1例は Dumb-bell type で太い奇静脈が腫瘍の前面を取り囲み、手術による合併症発生の危険性が考えられたのでまず、化学療法を先行して行っています)。化学療法は stage I, II の症例には原則として行わないことにしており、実際に13例 (29%) には行われませんでした。照射療法は腫瘍細胞の残存が確認された1例にのみ行われました。2000年末の現在、全例が生存しています。

考 察

まず、治療法の進歩に寄与したと思われる事項を挙げてみますと、マスキングによる早期発見、画像検査器械の進歩による小さい腫瘍の発見、腫瘍の生物学的特性の解明、化学療法の進歩、骨髄移植法の発達、手術法の改良、チーム医療の確立、研究会の継続などが考えられます。

次に治療の問題点、解決すべき課題をあげてみますと、強力な化学療法による合併症、抗がん剤による二次癌の発生、照射療法による後遺症などで、今後は如何に少ない抗がん剤で治療させるか、副作用の無い効果の高い抗がん剤の開発が待たれます¹¹⁾。ここで2症例を提示します。

症例1は1989年、2歳時に発症した stage IV の high risk 群です。4年間強力に化学療法を行い、1993年寛解と判定、以後再発も無く経過していましたが1999年抗がん剤の副作用と思われる肺線維症を発症、2000年12月感冒を契機に呼吸不全で亡くなりました。

症例2は1988年、8歳時に発症した stage IV の進行例です。2年間治療し寛解と判定されましたが1年後に再発、2年間治療し再び寛解と判定されました。しかし、その後 MDS を発症し同種骨髄移植を施行し MDS は治癒しましたが、1年8カ月後神経芽腫を再発、1998年10月死亡されました。

2症例とも一時的には腫瘍を治癒せしめたかに思いましたが、結局、抗がん剤の副作用や再発で失っており、効果の強い副作用の少ない抗がん剤の発見が望まれます。

神経芽腫の経年的発症数

新大児外 1968-2000

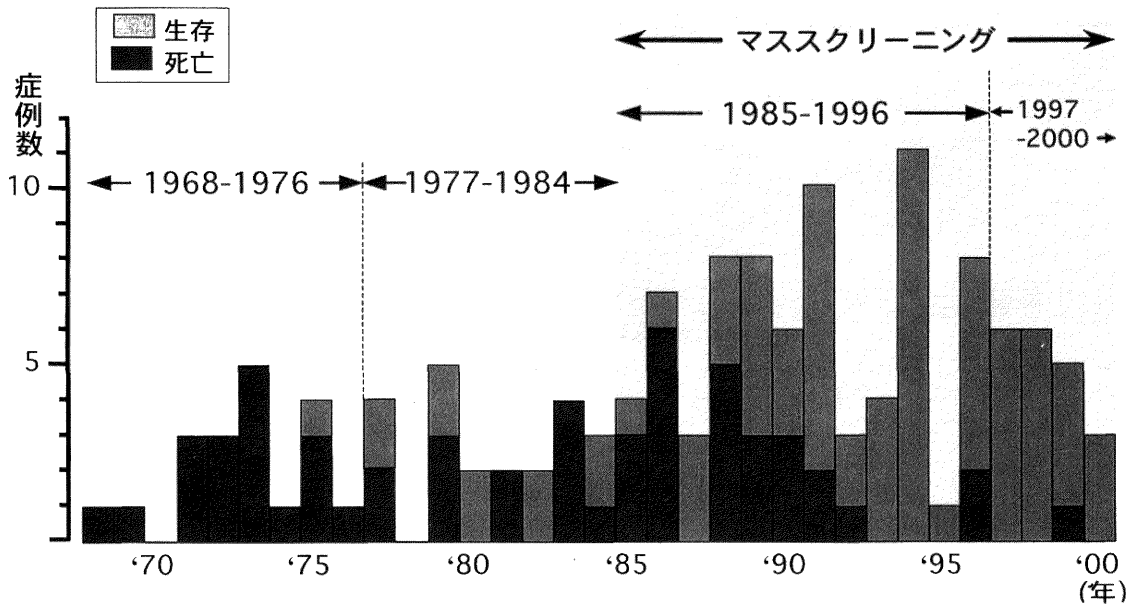


図4

マススクリーニングの利点としては、早期発見、早期治療、化学療法量の減量、照射療法の省略、進行症例の減少、進行腫瘍の早期発見、救命率の改善などが考えられます。

欠点としては、全症例の25%は発見不可能、症例数の増加、進行例の数の不変、治療を必要としない症例の発見、腫瘍が有りながら無治療で観察するのは親にとりストレス、マス症例の予後は良いなどが挙げられます。

神経芽腫の経年的発症数を見ますと背景にスクリーンの掛かっている部分が1985年以降の症例ですが、明らかに症例数は増加しています(図4)。一方、1993年頃から死亡数が減少している様に思えます。

進行神経芽腫 stage III, IV の経年的発症数を見ますとマススクリーニング検査が行われるようになってから stage III, IV の症例は減少していないように見えます(図5)。

Beckwith¹²⁾ は1963年, Amer. J. Path. に In Situ Neuroblastomas; A Contribution to the Natural History of Neural Crest Tumors とする論文を発表し、その中で、3カ月未満の新生児、乳児の剖検例について病理学的検索を行い、250例に1例、副腎に in

situ neuroblastoma が認められたと報告しています。当時、神経芽腫は10000人に1人が発症すると言われておりましたので、これらの事から推測すると in situ neuroblastoma の40分の1しか神経芽腫として発症しないことになり、残りは自然退縮するか、成熟化する可能性が考えられてきました。これらの事実からマススクリーニング症例は自然に退縮または成熟化する腫瘍ではないかとの疑問の声が上がる一方、手術や化学療法も必要ではないのではないかとの意見が出て、現在、日本小児がん学会では6カ月時のマススクリーニングが有用か否かの検討が続けられています。

神奈川こども医療センター、小児科の西平浩一先生は腫瘍の大きさが5cm以下で、尿中VMAまたはHVAの値が50ug/mg creatinine以下、そしてstageがI, II, IV-Sの症例の場合、両親の許可を得て、4カ月から73カ月間、無治療で状態を観察し¹³⁾、その結果、26例中19例で尿中VMA, HVAの値が下がったこと、しかし、結局、10例は手術が行われたことを報告しております。

このように神経芽腫は大変、興味深い腫瘍であります。本来、悪性腫瘍であり、一つ間違えると患児は命を落

進行神経芽腫 StageⅢ,Ⅳの経年的発症数

新大児外 1968-2000

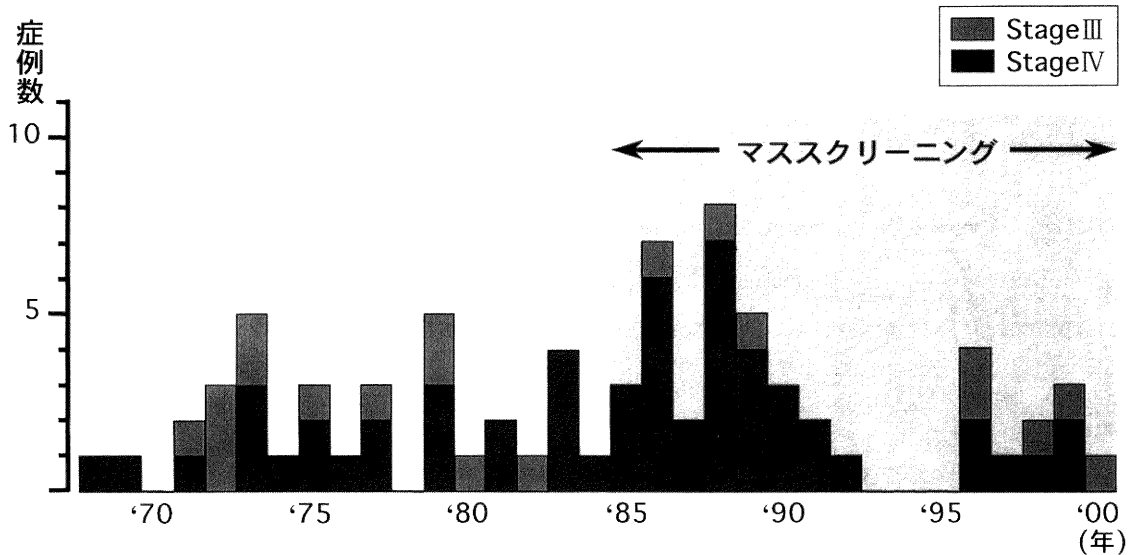


図 5

表 4

神経芽腫治療の今後の展望

- 新しい抗癌剤の発見
- 尿中 VMA 陰性症例における本腫瘍マーカーの発見
- マス発見例での予後判定血液因子の発見
(治療必要なものと不必要なものの鑑別診断)
- チーム医療の重要性
- 長期間に渡る follow up

とすることに成りかねないので、その治療は慎重でなければならないと思います。特にマス症例の中にも stage Ⅲ, Ⅳの症例が含まれており、術前に、「この腫瘍は予後が良い」と断定できなければ、現在のところ摘除せざるを得ないと言うのが新潟小児悪性腫瘍研究会の見解です。

今後の展望としては表 4 に示したようなことが考えられます。私達の施設で経験した神経芽腫の治療成績について述べてきましたが、未だ解決しなければならない問題も多く、更なる挑戦が必要だと思います。

ま と め

最後に、この最終講義にあたり御指導、ご支援を頂いた浅見先生、江村先生に心より御礼申し上げます。

本日は学長の荒川先生も出席されておられますが、先生とは学生時代から親しくさせていただいており、色々な場面で激励とご支援、ご厚情を頂きました。心より感謝しております。また、最終講義を終わるにあたり今まで私を支え、励ましてくれた小児外科教室の先生方に心から感謝申し上げます。

御司会いただいた山本先生有り難う御座いました。本当に最後になりました。本日出でいただいた皆様に御礼申し上げるとともに、40年間お世話になりました方々にも感謝申し上げ、最終講義を終わります。

文 献

- 1) Makoto, Iwafuchi.: Inhibition of ^{14}C -glycine incorporation into the proteins of Ehrlich Ascites Tumor Cells by Iodinated Deoxyribonucleic Acid in Vitro, *Acta Medica et Biologica* 13 (1): 27~34, 1965.
- 2) 岩渕 眞: 教室における神経芽腫の歩み, 日小外会誌 34 (2): 243~253, 1998
- 3) 岩渕 眞: 最近の神経芽腫の治療とその問題点, *Medical Postgraduates* 37 (1): 21~31, 1999
- 4) 内海治郎: 新潟小児悪性腫瘍研究会について, 316: 1~5, 1976
- 5) 岩渕 眞, 大沢義弘, 山際岩雄, ほか: 小児固形腫瘍の治療の進歩—集学的治療, 小児内科, 18: 571~576, 1983
- 6) 岩渕 眞, 大沢義弘, 山下芳朗, ほか: 第Ⅲ期, 第Ⅳ期 A, B の神経芽腫, 神経芽腫症例に対する集学的治療の効果についての検討, 日本外科学会雑誌, 83: 931~935, 1982
- 7) Sawaguchi, S., Kaneko, M., Uchino, J. et al.: Treatment of Advanced Neuroblastoma with Emphasis on Intensive Induction Chemotherapy A Report from the Study Group of Japan, *Cancer* 66: 1879~1887, 1990
- 8) Sawada, T., Matsumura, T., Matsuda, Y. et al.: Neuroblastoma: Studies in Japan, In Miller B ed, *Cancer Screening*, P325~336, Cammbridge Univ. Press., New York, 1991
- 9) 岩渕 眞, 大沢義弘, 内山昌則, ほか: 進行神経芽腫に対する統一プロトコールによる集学的治療の検討, 新潟医学会雑誌, 107: 551~558, 1993
- 10) Naito, M., Ohsawa, Y., Uchiyama, M. et al: Flow cytometric DNA analysis of neuroblastoma; Prognostic significance of DNA ploidy in unfavorable group, *J pediatr Surg.* 26: 834~837, 1991
- 11) 広田雅行, 岩渕 眞, 大沢義弘, ほか: 神経芽腫マスキリーニング症例の検討とその問題点, 小児がん, 28: 245~248, 1991
- 12) Beckwith, J.B., Perrin, E.U.: In Situ Neuroblastomas; A Contribution to the Natural History of Neural Crest Tumors, *Amer J Pathol* 43: 1089~1104, 1963
- 13) Nishihira, H., Toyoda, Y., Tanaka, Y., et al: Natural Course of Neuroblastoma Detected by Massscreening; A 5-Year Prognostic Study at a Single Institution, *J clinic oncol* 18 (16): 3012~3017, 2000