

KORRESPONDANCE: Susanne Krüger Kjær, Afdeling for Virus, Hormoner og Kræft, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, Strandboulevarden 49, 2100 København Ø. E-mail: susanne@cancer.dk

ANTAGET: 24. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 29. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Ekholm O, Kjølner M, Davidsen M et al. Sundhed og sygelighed i Danmark 2005 & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2006.
- Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Educational inequalities in smoking among men and women aged 16 years and older in 11 European countries. *Tob Control* 2005;14:106-13.
- Idris BI, Giskes K, Borrell C et al. Higher smoking prevalence in urban compared to non-urban areas: time trends in six European countries. *Health Place* 2007;13:702-12.
- Brønnum-Hansen H, Juel K. Impact of smoking on the social gradient in health expectancy in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:604-10.
- Breslau N, Peterson EL. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *Am J Public Health* 1996;86:214-20.
- Nielsen GA, Jensen JP, Ringgaard LW et al. Unges livsstil og dagligdag 2000-2004 - tendenser og udvikling i brug af tobak, alkohol, stoffer og i fysisk aktivitet. København: Kræftens Bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen, 2006.
- Kjær SK, Tran TN, Sørensen P et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007;196:1447-54.
- Nielsen A, Munk C, Liaw KL et al. Awareness of human papillomavirus in 23,000 Danish men from the general male population. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:236-9.
- Rasmussen M, Due P, Andersen A et al. Udviklingen i rygevaner blandt 11-15-årige fra 1988 til 2006. *Ugeskr Læger* 2008;170:736-9.
- Zimmermann E, Ekholm O, Juel K et al. Prædiktorer for rygeophør i en national repræsentativ stikprøve af voksne danskere. *Ugeskr Læger* 2006;168:3615-8.
- Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 2005;92:426-9.
- Hegmann KT, Fraser AM, Keaney RP et al. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993;4:444-8.
- Federico B, Costa G, Kunst AE. Educational inequalities in initiation, cessation, and prevalence of smoking among 3 Italian birth cohorts. *Am J Public Health* 2007;97:838-45.
- Glümer C, Hilding-Nørkjær H, Jensen HN et al. Sundhedsprofil for region og kommuner 2008. København: Region Hovedstaden, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, 2008.
- Lopez AD, Collislaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control* 1994;3:242-7.
- Corber SC, Schofield-Hurwitz S, Hardt J et al. The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res* 2009;11:12-24.
- Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC et al. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. *Am J Public Health* 1994;84:1086-93.
- Dalton SO, Steding-Jessen M, Engholm G et al. Social inequality and incidence of and survival from lung cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 2008;44:1989-95.

Forbedret overlevelse hos børn med neuroblastom

Henrik Schrøder¹, Jeanette Wachter¹, Heidi Larsson², Steen Rosthøj³, Catherine Rechnitzer⁴, Bodil Laub Petersen⁵ & Niels L.T. Carlsen⁶

RESUME

INTRODUKTION: Overlevelsen blandt børn med neuroblastom i Danmark var i 1980'erne dårligere end i de øvrige nordiske lande. Formålet med dette arbejde var at undersøge, om der er sket ændringer i incidens og mortalitetsrater samt i overlevelsen i perioden 1981-2005 i Danmark.

MATERIALE OG METODER: I alt 206 børn under 15 år med neuroblastom eller ganglioneuroblastom blev diagnosticeret i Danmark i perioden 1981-2005.

RESULTATER: Incidensen var 8,68 pr. million børn under 15 år (aldersstandardiseret 9,6 (*World standard*)) i perioden og har været uændret siden midten af halvfjerdserne. 32% af børnene var under 12 måneder på diagnosetidspunktet. 53% havde metastatisk sygdom. Fordelingen af patientkarakteristika var den samme som i andre undersøgelser og ændrede sig ikke i undersøgelsesperioden. Mortalitetssraten faldt signifikant, og fem-årsoverlevelsen steg i løbet af undersøgelsesperioden fra 38% i 1981-1985 til 69% i 2001-2005. Der observeredes også en øget overlevelse hos de børn, der var over 12 måneder med metastatisk sygdom i perioden. Recidiv eller sygdomsprogression mere end tre år efter diagnosen sås kun hos 2% af børnene.

KONKLUSION: Overlevelsen for børn med neuroblastom i Danmark er forbedret signifikant gennem de seneste 25 år.

Neuroblastom er den hyppigste solide tumor uden for centralnervesystemet hos børn under 15 år i Danmark, og der forekommer årligt 8-10 nye tilfælde i Danmark. De seneste danske populationsbaserede opgørelser over neuroblastom i Danmark blev publiceret i 1986 og omfattede 253 børn med neuroblastom, der var diagnosticeret og behandlet i Danmark i perioden 1943-1980 [1]. I disse studier påvist en stigende incidens i perioden - specielt hos børn under et år på diagnosetidspunktet [2]. Desuden fandt man, at diagnosen i ca. 15% af tilfældene blev stillet som et tilfældigt fund (incidental cancer) [2]. Der fandtes desuden en forbedret overlevelse over studieperioden, hvilket hovedsageligt skyldtes en mere favorabel stadie- og aldersfordeling, men det blev antaget, at overlevelsen var signifikant bedre, hvis der blev givet adjuverende kemoterapi [3].

Siden 1985 er alle danske børn med solide tumorer blevet registreret i det nordiske Solid Tumor Register (NSTR) i Oslo. Af den årlige rapport fra 2000 fremgik det, at overlevelsen ved neuroblastom i Danmark i perioden 1985-1994 var signifikant lavere end i de øvrige nordiske lande, især sammenlignet med

ORIGINALARTIKEL

- 1) Århus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen,
- 2) Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Afdeling for Klinisk Epidemiologi,
- 3) Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Børneafdelingen,
- 4) Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik,
- 5) Rigshospitalet, Patologiafdelingen, og
- 6) Odense Universitetshospital, Børneafdelingen

Finland. I en europæisk registerundersøgelse af overlevelsen ved forskellige former for børnetumorer konstaterede man også, at resultaterne af behandling af neuroblastom i Danmark var dårligere end i en del Vesteuropæiske lande [4, 5]. For nylig viste vi, at overlevelsen ved neuroblastom i Danmark var steget i perioden fra 1981 til 2000 [6].

Formålet med denne undersøgelse af neuroblastom i Danmark i perioden 1981-2005 var at undersøge, om den stigende overlevelse i perioden 1981 til 2000 er videreført til 2005, samt at undersøge, om der var sket ændringer i incidens og mortalitetsrate siden den forrige populationsbaserede opgørelse i Danmark [7]. Herunder ønskedes det undersøgt, om specielt overlevelsen blandt børn med metastatisk sygdom havde ændret sig i perioden, og om fordelingen af vigtige prognostiske faktorer som alder, sygdomsstadie og tumorlokalisering havde ændret sig.

MATERIALE OG METODER

Patientpopulation

Patientmaterialet blev indsamlet fra fire forskellige kilder: Det Danske Cancerregister, NSTR, de lokale databaser på de fire børneonkologiske centre i Ålborg, Odense, Skejby og på Rigshospitalet og endelig fra de histopatologiske databaser ved patologiafdelingerne i Danmark. I alt 206 patienter med neuro-

blastom eller ganglioneuroblastom blev identificeret blandt børn under 15 år ved journalgennemgang. Materialet anses for komplet. I alt 114 var drenge og 92 piger. De diagnostiske kriterier var histologisk verificeret neuroblastom eller ganglioneuroblastom på biopsi fra tumor eller forhøjet udskillelse i urinen af katekolaminmetabolitterne vanillinmandelsyre (VMA), homovanillinsyre (HVA) eller dopamin med samtidig påvisning af maligne celler i knoglemarvsaspirat.

Forekomst af et forøget antal kopier af N-MYC-onkogen i tumorceller blev undersøgt ved hjælp af fluorescerende in situ hybridisering (FISH). Ti kopier eller flere af N-MYC-onkogen betragtedes som amplifikation. Siden 1991 er i alt 82 tumorer ud af 126 undersøgt for N-MYC-onkogen amplifikation.

Børnene er fulgt fra diagnose til død, emigration eller til 1.1.2009. Pr. 1.1.2009 var 105 af patienterne døde, 99 var i live uden sygdomstegn, og to børn var emigreret uden sygdomstegn henholdsvis seks og 51 måneder efter diagnosen (*lost to followup*).

Baggrundspopulationerne er de årlige middelpopulationer for aldersgrupperne < 1 år, 1-4 år og 5-14 år i perioden, som angivet af Danmarks statistik.

REGISTRERINGER AF KLINISKE OPLYSNINGER

De kliniske data blev registreret efter gennemgang af samtlige journaler og kritisk gennemgang af data.

STADIEINDELING

Stadieindelingen blev foretaget delvist retrospektivt efter det internationale neuroblastomstadiesystem (INSS) [8].

Stadie 1, 2 og 3 omfatter lokaliseret sygdom alt efter muligheden for komplet kirurgisk resektion.

Stadium 4 omfatter alle børn med metastatisk sygdom i enten knogler, knoglemarv, lever eller fjerne lymfeglandler.

Stadie 4s sygdom ses kun hos børn under 12 måneder og er defineret som en primærtumor i binyren med metastaser enten til lever, hud eller knoglemarv, hvor det procentuelle indhold af maligne celler udgør under 10% af knoglemarvscellerne.

STATISTISKE METODER

Incidenser er beregnet ud fra baggrundspopulationer (fra Danmarks Statistik). Sammenligninger af incidenser er foretaget ved hjælp af χ^2 -test. Overlevelseskurver samt femårsoverlevelse er estimeret ved hjælp af Kaplan-Meier-metoden, og overlevelseskurverne er sammenlignet ved hjælp af log-rank-test. Mortalitetssrater er estimeret ved hjælp af Cox-regression.

p-værdier under 0,05 blev anset for statistisk signifikante. Alle analyser er lavet i STATA 9.

TABEL 1

Aldersspecifik incidens, stadiefordeling og lokalisering af primær tumor.

	1981-1990		1991-2005		1981-2005	
	n	i/m	n ^a	i/m	n ^b	i/m
<i>Sygdomsstadie ved diagnose</i>						
1	4		15 (6/9/0)		19 (8)	
2	15		14 (6/8/0)		29 (4)	
3	18		13 (2/7/4)		31 (7)	
4	38		72 (33/21/18)		110 (0)	
4s	6		11 (3/9/0)		17 (2)	
<i>Alder ved diagnose, mdr.</i>						
< 12	28		39		67 (16)	43,5
12-23	9		23		32 (1)	16,1
24-59	28		49		77 (4)	
> 59	16		14		30 (0)	2,2
<i>Lokalisering af primær tumor</i>						
Hals	2		10		12	
Mediastinum	9		15		24 (7)	
Binyre/retroperitoneum	66		100		166 (12)	
Bækken	4		1		5 (2)	
Total	81	8,51	125 (50/54/22)	8,79	206 (21)	8,68

a) I parentes er angivet resultaterne af N-MYC-undersøgelsen (ikkeundersøgte eller mislykkede/antal N-MYC-negative/antal N-MYC-positive). b) I parentes er angivet tilfældigt diagnosticerede.

i/m = incidens pr. 1 million børn < 15 år.

RESULTATER

Patientpopulationen bestod af 114 drenge og 92 piger, M:K-ratio 1,24. Den mediane diagnosealder var 25 måneder (gennemsnit: 31, spændvidde: 0-154). I gruppen af børn over et år med metastatisk sygdom var den mediane alder ved diagnose 35 måneder (gennemsnit: 48, spændvidde: 12-154).

For patienter, der var i live eller i live ved emigration, var den mediane followup 149 måneder (gennemsnit 155 måneder, spændvidde: 6-333 måneder). De øvrige levede median 15 måneder efter diagnose (gennemsnit 20 måneder, spændvidde: 0-189).

I 21/206 (10%) tilfælde blev sygdommen konstateret tilfældigt i forbindelse med undersøgelse for anden sygdom (enten ved røntgenundersøgelse af thorax eller ultralydundersøgelse af abdomen) (Tabel 1). Alle tilfældigt opdagede NB blev fundet hos børn med stadie 1-3- eller stadie 4-5 sygdom. Af disse udgjorde de tilfældigt diagnosticerede 21/96 (24%). Langt de fleste tilfælde diagnosticeredes hos børn under et år (Tabel 1). Tre børn med tilfældigt opdaget neuroblastom er døde, en af progressiv sygdom fem uger efter diagnosen, en af en arvelig progressiv lungesygdom og den tredje, som fra fødslen var svært tetraplegisk, af pneumoni 15 år efter diagnosen. Alle syv børn med incident neuroblastom i mediastinum overlevede.

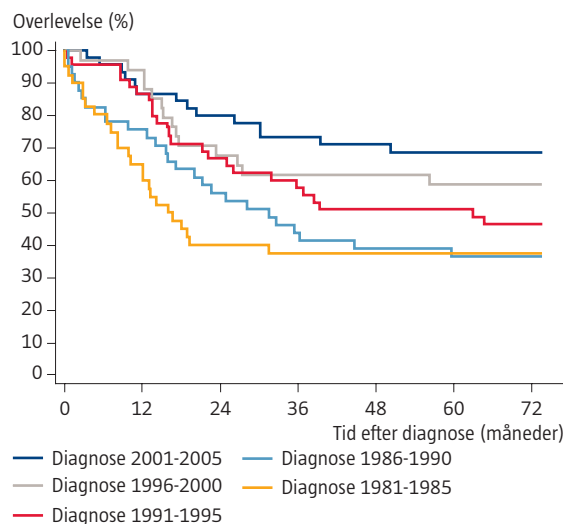
Incidensen for hele perioden var 8,68/million børn under 15 år. Alders- og periodespecifikke incidenser for de fem femårsperioder 1981-2005 fremgår af Tabel 1. Der var ingen ændring i incidensen over de 25 år (χ^2 : $p = 0,95$). En tredjedel af tilfældene forekom hos børn under 12-måneders-alderen, hvor den aldersspecifikke incidens var 43,5/million børn; heraf diagnosticeredes 40% før tremånedersalderen.

Antallet af patienter med stadie 3 var signifikant lavere i de sidste to femårsperioder sammenlignet med de første tre perioder ($p < 0,05$ Fishers eksakte test). Blandt de øvrige stadier fandtes der ingen forskel i fordelingen over observationsperioden (Tabel 1). Der fandtes heller ingen ændring i fordeling af lokaliseringen af primær tumor over studieperioden (data ikke vist).

Overlevelseskurver for de fem femårsperioder fremgår af Figur 1. Der er en signifikant forskel mellem overlevelseskurverne i perioderne, også når man betragter den første tiårsperiode og den sidste 15-årsperiode (log rank: $p < 0,05$). Forskellene udmøntes i en signifikant lavere mortalitet i de senere femårsperioder i forhold til perioden 1981-1985. Mortaliteten i perioden 2000-2005 udgjorde 31% (95% konfidensinterval (KI): 16-60%) af mortaliteten i perioden 1981-1995. Betragtes gruppen af børn over 12 måneder med metastatisk sygdom, findes der ligeledes en

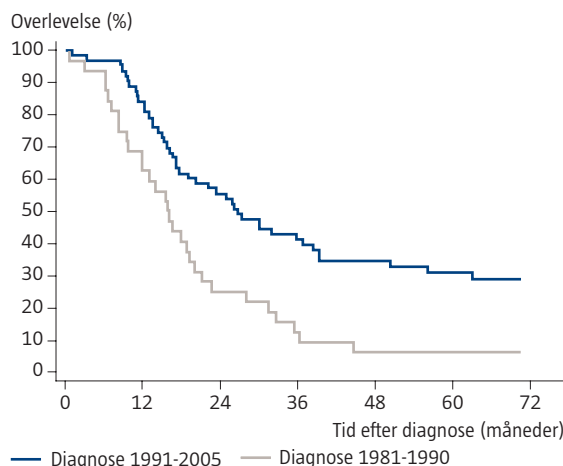
FIGUR 1

Overlevelse og mortalitetsrater af neuroblastom i Danmark i fem femårsperioder.



FIGUR 2

Overlevelse af metastatisk neuroblastom (stadie 4) i Danmark hos børn ≥ 12 måneder i to tidsperioder.



signifikant forskel i overlevelseskurver (Figur 2, log rank: $p < 0,05$). Estimer for femårsoverlevelsen for de forskellige tidsperioder med tilhørende 95% KI'er fremgår af Tabel 2.

Siden 1991 er tumor hos 75 patienter undersøgt for N-MYC-onkogen amplifikation. Resultaterne fremgår af kolonne tre i Tabel 1. Det ses, at der fandtes N-MYC-onkogen amplifikation hos 22 ud af 76 vellykkede undersøgelser, alle hos patienter enten med stadie 3 eller 4. Alle fire patienter med stadium 3 og N-MYC-onkogen amplifikation er i live. I alt 9/18

(50%) af børnene med N-MYC positiv stadium 4 er i live, mens 6/21 (29%) med N-MYC negativ stadium 4 er i live ($p = 0,20$).

Recidiv eller progression af neuroblastom sås hos 96 patienter i perioden, heraf skete progressionen hos 94/96 (98%) inden for 36 måneder efter diagnosen. 85% af disse børn døde inden for 12 måneder efter sygdomsprogression.

DISKUSSION

I dette populationsbaserede studie, der omfattede alle børn med neuroblastom i Danmark i en 25-årsperiode, var incidensen 8,68/million børn under 15 år, og den aldersstandardiserede incidens 9,6 pr. million (*world standard*). Den aldersspecifikke incidens for børn under 12 måneder på diagnosetidspunktet var 43,5 pr. million. Disse rater er de samme, som blev fundet i Danmark 1971-1980 [1, 7]. Der er således ikke sket en ændring i forekomsten af neuroblastom i Danmark de seneste 35 år, og hverken alders- eller stadiefordelingen har ændret sig, hverken sammenlignet med perioden 1971-1980 eller inden for aktuelle studieperiode.

Dette er i modsætning til epidemiologiske undersøgelser fra Tyskland, Frankrig og Østrig, hvor den aldersstandardiserede incidens i samme periode steg fra 8,4 til 11,6. Denne stigning fandt udelukkende sted hos børn under 12 måneder og kan formentlig forklares ved en øget forekomst af tilfældigt diagnosticerede børn med neuroblastom uden sygdomssymptomer, hvilket var tilfældet hos ca. 30% af patienterne [9, 10]. Dette fund modsvarede ikke af et tilsvarende fald i hverken incidens eller mortalitet af neuroblastom hos børn over et år, hvilket tages som udtryk for, at mange af de tilfældigt opdagede til-

fælde af neuroblastom ikke ville progredierte til klinisk sygdom, men regredierte spontant, hvilket er et velkendt fænomen ved denne sygdom. I vores opgørelse stilledes diagnosen som tilfældigt fund kun hos 11% af patienterne, det tilsvarende tal for England var 7% [10]. Disse forskelle i incidensrater kan skyldes, at børn under 12 måneder i Tyskland og Frankrig tilbydes hyppigere helbredsundersøgelser; de ses oftere af pædiatere, der anvender ultralydsudstyr i sammenligning med forholdene i f.eks. England [10] og Danmark. Der var i studieperioden ingen tendens til øget forekomst af tilfældigt diagnosticeret neuroblastom, ligesom incidensen var den samme, som *Carlsen* fandt mellem 1971 og 1980 [2].

Dette er vigtigt, fordi alder og sygdomsstadium er de vigtigste prognostiske faktorer [3, 11, 12]. I Finland, hvor overlevelsen er den højeste i Norden, er godt halvdelen af patienterne under et år ved diagnose [11], mens kun en tredjedel af patienterne er under et år i Danmark. Stadiefordelingen i dette studie var uændret i hele perioden og præcis den samme, som blev fundet for perioden 1943-1980 i Danmark [3], idet 53% af patienterne havde stadium 4-sygdom. Dette svarer til, hvad også andre studier har vist [10, 12-14]. Lokalisation af primærtumor i materialet, hvor 80% af tumorerne var lokaliseret i enten binyrerne eller retroperitoneum, var den samme som i det tidligere populationsbaserede studie fra Danmark [3] og i den Europæiske Neuroblastom Studiegruppen (ENSG) undersøgelse [12].

Alle de betydningsfulde kliniske parametre, aldersfordeling, stadiefordeling, lokalisation af primærtumor og histologi var i dette populationsbaserede materiale ikke forskellig fra andre internationale studier eller fra fundene i et tidligere dansk studie,



TABEL 2

Femårsoverlevelse for to tidsperioder opdelt efter alder ved diagnosen og sygdomsstadie.

	Diagnoseperiode 1981-1990				Diagnoseperiode 1991-2005			
	antal børn	antal døde	femårsoverlevelse, % (95% KI)	p-værdi ^a	antal børn	antal døde	femårsoverlevelse, % (95% KI)	p-værdi ^a
<i>Alder, mdr.</i>								< 0,001
< 12	28	11	64 (44-79)	0,002	39	4	92 (78-97)	
12-23	9	5	44 (14-72)		23	10	57 (34-74)	
24-59	28	21	25 (11-42)		49	29	42 (28-56)	
≥ 60	16	16	6 (0-25)		14	9	36 (13-59)	
<i>Stadie</i>								< 0,001
1, 2	19	3	84 (59-95)	< 0,001	29	0	100 (-)	
3	18	13	39 (17-60)		13	4	69 (37-87)	
4	38	34	11 (3-23)		71	46	36 (25-47)	
4s	6	3	50 (11-80)		12	2	92 (54-99)	
Total	81	53	37 (27-47)	< 0,001	125	52	60 (50-68)	< 0,001

a) Log-rank-test for ens overlevelsesmønstre. KI = konfidensinterval.

hvilket gør sammenligning af behandlingsresultaterne relevant.

Biologiske markører i tumorcellerne som N-MYC-onkogen amplifikation, deletion af kromosom 1 p-minus og DNA ploidi er vigtige prognostiske faktorer [15]. Disse undersøgelser blev først rigtigt tilgængelige i Danmark efter 1990. Antallet af N-MYC-positive tumorer er i overensstemmelse med andre opgørelser. I vores lille studie kunne vi ikke påvise nogen tendens til dårligere overlevelse hos børn med N-MYC-positive tumorer, som var blevet behandlet i de sidste 15 år af opgørelsesperioden, således som man ville have forventet [15].

Femårsoverlevelsen for neuroblastom er steget signifikant i Danmark i de fem femårsperioder fra 38% i 1981-1985 til 69% i 2001-2005, uden at det kan tilskrives en ændret fordeling i alder, stadie eller lokalisering af primærtumor. Dette er på linje med fundene i andre internationale studier [13, 16]. Svarende hertil faldt mortaliteten også signifikant i perioden [6]. Dermed er overlevelsen kommet på niveau med de andre nordiske lande, og den er højere end i ENSG-studiet for 1982-1992 [12]. Den væsentligste prognoseforbedring er sket siden 1990, hvor prognosen blev forbedret for alle stadier, også for børn over et år med stadie 4-sygdom. Disse fund tyder på, at forbedret behandling er årsag til den øgede overlevelse. Kombinationen af uændret incidens og faldende mortalitetsrate et meget stærkt indicium for, at dette er tilfældet. En væsentlig faktor har været nedsat tidlig mortalitet inden for de første 6-12 måneder efter diagnosen som udtryk for bedre understøttende behandling af især børn med stadium 3- og 4-sygdom [6]. Siden 1990 er behandlingsintensiteten for børn over 12 måneder med stadium 4 øget, ved at danske børn er behandlet ifølge europæiske behandlingsprotokoller, der bl.a. inkluderer højdosiskemoterapi efterfulgt af autolog stamcellereinfusion til alle børn under forudsætning af et godt initialt behandlingsrespons [17]. Regressionsanalyser kunne dog ikke påvise stamcelletransplantation som en selvstændig prognostisk faktor for den øgede overlevelse for børn over 12 måneder med stadie 4-neuroblastom i materialet fra 1981-2000 [6]. Desuden er resultaterne af de biologiske studier for sporadiske og få til, at de kan bruges til prognosevurdering i dette materiale. Årsagerne til den øgede overlevelse over studieperioden må anses for at være et resultat af bedre understøttende og intensiveret cytostatisk behandling.

KONKLUSION

I perioden 1981-2005 fandtes ingen ændring i incidens eller fordeling af prognostiske faktorer, men en øget overlevelse samt en signifikant reduceret



Magnetisk resonansskanning af neuroblastom i venstre binyre (se pilemarkeringen).

mortalitet, således at de danske resultater siden 1996 har været på linje med internationale resultater.

KORRESPONDANCE: Henrik Schrøder, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Skejby, 8200 Århus N. E-mail: henrik.schroeder@skejby.rm.dk

ANTAGET: 23. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 29. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Carlsen NL. Neuroblastomas in Denmark 1943-80. Epidemiological and clinical studies. *Acta Paediatr Suppl* 1994;403:1-27.
2. Carlsen NL. How frequent is spontaneous remission of neuroblastomas? Implications for screening. *Br J Cancer* 1990;61:441-6.
3. Carlsen NL, Christensen IJ, Schroeder H et al. Prognostic factors in neuroblastomas treated in Denmark from 1943 to 1980. A statistical estimate of prognosis based on 253 cases. *Cancer* 1986;58:2726-35.
4. Gatta G, Corazziari I, Magnani C et al. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v119-v127.
5. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROcare Working Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:3742-51.
6. Schroeder H, Wachter J, Larsson H et al. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981-2000: a population-based study. *Br J Cancer* 2009;100:853-7.
7. Carlsen NL. Epidemiological investigations on neuroblastomas in Denmark 1943-1980. *Br J Cancer* 1986;54:977-88.
8. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *Prog Clin Biol Res* 1994;385:363-9.
9. Spix C, Pastore G, Sankila R et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:2081-91.
10. Powell JE, Esteve J, Mann JR et al. Neuroblastoma in Europe: differences in the pattern of disease in the UK. SENSE. Study group for the Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe. *Lancet* 1998;352:682-7.
11. Spix C, Aareleid T, Stiller C et al. Survival of children with neuroblastoma. time trends and regional differences in Europe, 1978-1992. *Eur J Cancer* 2001;37:722-9.
12. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group. 'Survey' 1982-1992. *Eur J Cancer* 2000;36:901-8.
13. Berthold F, Hero B, Kremens B et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett* 2003;197:11-7.
14. Bernstein ML, Leclerc JM, Bunin G et al. A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America. *J Clin Oncol* 1992;10:323-9.
15. Cohn SL, Pearson AD, London WB et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-97.
16. Cotterill SJ, Parker L, More L et al. Neuroblastoma: changing incidence and survival in young people aged 0-24 years. A report from the North of England Young Persons' Malignant Disease Registry. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:231-4.
17. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ et al. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:247-56.