039_044_Koudelova 21.2.2006 22:53 Stránka 39

 ACTA CHIRURGIAE ORTHOPAEDICAE
ET TRAUMATOLOGIAE ČECHOSL., 73, 2006, p. 39–44

Periferní primitivní neuroektodermový tumor – PNET

Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor – PNET

J. KOUDELOVÁ[1], M. KUNEŠOVÁ[1], K. KOUDELA, jr.[2], J. MATĚJKA[2], P. NOVÁK[3], J. PRAUSOVÁ[4]

[1] Radiodiagnostická klinika LF UK a FN, Plzeň
[2] Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí LF UK a FN, Plzeň
[3] Chirurgická klinika LF UK a FN, Plzeň
[4] Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN Motol, Praha

Práce je věnována prof. MUDr. Karlu Koudelovi, CSc., k 60. výročí narození.

SUMMARY

The authors describe three cases of peripheral primitive neuroectodermal tumor. The tumor was found in soft tissues of the crus, shoulder girdle and perineum, and was also located paravertebrally and epidurally at the level of L1-L2 vertebrae. Radiological findings were not specific for this disease. The results of imaging methods (sonography, CT, MRI, DSA) were important for the assessment of tumor size, its boundary and invasion of the surrounding tissues, and for the evaluation of tumor response to therapy and detection of recurrent disease. The PNET diagnosis was based on immunohistochemical, biochemical and cytogenetic examinations. One patient died 5 months after the first clinical signs were manifested; the two patients surviving for 2 and 1 3/4 years after first sign manifestation, respectively, remained in the care of cancer specialists.

Key words: skeletal Ewing's sarcoma, extra-skeletal Ewing's sarcoma, Ewing's sarcoma family of tumors, peripheral primitive neuroectodermal tumor.

ÚVOD

Cílem práce bylo popsat klinické a radiologické rysy periferního primitivního neuroektodermového tumoru (PNET) a poukázat na význam různých vyšetřovacích metod pro diagnózu tohoto nádoru.

Kostní formu Ewingova sarkomu (sES) popsal poprvé James Ewing v roce 1921 (4, 8, 12) jako difuzní endoteliom kostní (4, 12). Extraskeletální formu Ewingova sarkomu poprvé popsal Teft v roce 1969 (6) a později Angerall a Enzinger v roce 1975 (1, 6, 8).

Extraskeletální Ewingův sarkom je vzácná malignita, která tvoří 1 % všech měkkotkáňových sarkomů (2). Je označován jako periferní primitivní neuroektodermový tumor a spolu se sES je členem skupiny tumorů známých v literatuře jako Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT) (3, 6, 8, 10, 13, 21). Označení tumorů ESFT je závislé na jejich lokalizaci, šíření a míře neurální diferenciace (3). Do této skupiny patří: periferní neuroepiteliom, adultní neuroblastom, periferní neuroblastom, Askinův tumor a periferní PNET (3). Askinův tumor je PNET v torakopulmonální lokalizaci (13, 18). Tumorózní buňky ESFT mají původ v epitelových a nervových elementech (8), mají specifickou chromozomální translokaci korelující s přítomností chimérických genů, které zřejmě hrají důležitou roli v tumorogenezi a mechanismu malignity těchto tumorů (10, 13, 21). Imunohistochemicky je periferní PNET charakterizován pozitivitou s protilátkou O 13 a konzistentní chromozomální translokací t(11;22) (q24;q12) (3, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 18, 19).

PNET a sES jsou morfologicky a histologicky neodlišitelné, patří také do skupiny kulatobuněčných tumorů, jako jsou maligní lymfom, embryonální a alveolární rabdomyosarkom, maligní rabdoidní tumor a neuroblastom (2, 8). Diagnózu stanovují imunohistochemická, histochemická vyšetření a genetické studie (2, 8).

Periferní PNET se vyskytuje u dětí, dospívajících a mladých dospělých jedinců ve věku 10–30 let. Ženy a muži jsou postiženi ve stejném poměru (1, 2, 8, 9, 11, 14). U Askinova tumoru převažuje ženská predilekce (19).

Predilekce postižení: měkké tkáně paravertebrálně, hrudník, gluteální krajina, končetiny. Vzácně postihuje mediastinum, srdce, genitál, epidurální prostor, kůži, podkoží a kost (1, 2, 3, 6, 8, 9, 11, 14, 16, 18, 19).

Klinicky se měkkotkáňové hmoty tumoru většinou manifestují jako bolestivé, rychle rostoucí, rozsáhlé palpovatelné masy (8, 18, 19). V některých případech bolest chybí, tumor je asymptomatický, takže se periferní PNET manifestuje až při velkém objemu nádorových hmot (18, 19). V době diagnózy tumoru má již většina pacientů mikroskopické metastázy (8). Zjevné metastázy jsou přítomny v době choroby asi u 9–20 % pacientů (6). Metastázuje hlavně do plic a do kostí (1, 6).

039_044_Koudelova 21.2.2006 22:53 Stránka 40

Tumor je velice agresivní s vysokým procentem lokálních recidiv a vzdálených metastáz (8, 9, 13, 14, 18, 19). Metastázy jsou primárně hematogenní (8). Periferní PNET má tendenci šířit se lokálně, infiltruje do hlubokých fasciálních prostorů, svalů, kostí a okolních struktur. Zvětšené uzliny často chybí (18). Průměrná doba přežívání je 6 měsíců až 3 roky (19).Při postižení kůže a podkoží má onemocnění lepší prognózu a je také lépe přístupné léčbě (8).

ZOBRAZOVACÍ METODY

Radiologické rysy nejsou specifické (2, 9, 14, 17, 19, 20).

Sonografické vyšetření (sono)

Na sono jsou hmoty tumoru hypoechogenní nebo částečně anechogenní (14). Například u Askinova tumoru lze pomocí sonografie určit infiltraci bránice, nebo při infiltraci hrudní stěny podle dýchacích souhybů lze sonografií poznat propagaci nádoru do plic.

Výpočetní tomografie (CT)

CT prokazuje solidní měkkotkáňové hmoty. Tumor má denzitu jako svaly, po podání kontratní látky (k.l.) intravenzóně (i.v.) bývá mírné nerovnoměrné sycení (enhancement) tumoru s lehkým zvýšením denzity, nebo není vůbec žádný enhancement. CT je jedinou metodou, která je schopna i při velkém objemu tumoru zjistit kostní erozi v jeho sousedství (2, 9, 14, 17, 18, 19, 20). Prokáže nepřítomnost kalcifikací, které před léčbou tyto tumory nemívají, to je důležité pro diferenciální diagnózu (14, 18). Může také zobrazit jemné lineární a nodulární denzity v okolí tumoru reprezentující lymfatickou a perineurální propagaci (18), prokáže regionální a metastatické šíření (19, 20). CT má důležitý význam při posouzení odezvy tumoru na léčbu a pro zjištění lokální recidivy (18). Po chemoterapii jsou na CT často patrna hypodenzní ložiska bez enhancementu po k.l. způsobená nekrotickými a cystickými okrsky (18).

Digitální subtrakční angiografie (DSA)

Na angiografii se tumor nebarví nebo jen mírně s chudou vaskularizací (4).

Magnetická rezonance (MR)

V porovnání se svaly je periferní PNET v T1 váženém obraze (v.o.) nejčastěji izointenzivní (je stejně šedý jako svaly), nebo je hypointenzivní (tmavší), vzácně může být i hyperintenzivní (světlejší). Po kontrastní látce i.v. bývá nepravidelný silný enhancement (výrazně hyperintenzivní) (5, 9, 28, 19). V protonové denzitě (PD) a v T2 v.o. je tumor hyperintenzivní (5) v porovnání se svaly a izointenzivní při porovnání s tukem (5, 9, 18). MR může také prokázat stopy derivátů rozpadu hemoglobinu po mikrohemoragiích, které jsou v tumorech častým mikroskopickým nálezem (14). Umožní určit invazi tumoru do okolních tkání, regionální a metastatické šíření, určí také přesně ohraničení tumoru (18, 19, 20).

KAZUISTIKY

1. kazuistika (obr. 1)

Žena, 24 roků, dělnice.

Rodinná anamnéza. U dědečka byl zjištěn karcinom plic, u babičky karcinom prsu.

Osobní anamnéza. Prodělala běžné dětské nemoci, porodila jedno zdravé dítě v roce 1999, 1/03 podstoupila konizaci děložního čípku (histologie: dysplatické změny dosahující až těžkého stupně – CIN III).

Nynější onemocnění. 9/03 udávala 3 měsíce zvětšující se rezistenci v oblasti levé lopatky, která byla zpočátku velmi bolestivá. Současně se objevily bolesti v oblasti mediálního kondylu a tuberozity tibie vlevo, později i vpravo na stejném místě. Poslední 4 dny měla otok levé horní končetiny.

CT prokázalo objemný měkkotkáňový tumor velikosti 8 × 12 × 14 cm postihující svalstvo v okolí lopatky (infiltrace m. subscapularis, infraspinatus, teres minor a major, latissimus dorsi, serratus anterior). Tumor měl těsný vztah k interkostálním svalům a způsoboval osteolýzu angulus scapulae. V axile, v nadklíčku a pod dolním okrajem lopatky byly zvětšené uzliny. Po k.l. byl mírný nepravidelný enhancement. Při kontrole za jeden měsíc byla patrna značná progrese nálezu a objevil se pravostranný hydrotorax.

Na ***MR*** vyšetření byl nalezen solidní měkkotkáňový tumor v T1 v.o. izointenzivní se svaly, v T2 v.o. hyperintenzivní proti svalům a po k.l. byl mírný nepravidelný enhancement s ložisky bez sycení kontrastní látkou.

DSA zobrazila v arteriální fází pouze tlakové změny na tepnách a ve fázi opacity difúzní nabarvení tumoru bez patologických cév.

Scintigrafie zjistila vícečetný ložiskový proces ve skeletu (proximální humerus, proximální tibie vlevo a úhel levé lopatky) podezřelý z metastatického šíření.

Na rentgenovém snímku plic byl normální nález, při kontrole za jeden měsíc se objevil pravostranný hydrotorax.

Laboratorně leukocytóza, mírně zvýšené jaterní testy a CRP.

Výsledek ***biopsie*:** patolog nález uzavřel jako periferní PNET .

Pacientka byla předána do péče Onkologického a radioterapeutického oddělení ve FN v Plzni, kde byla zahájena paliativní chemoterapie (sérii CHT IFO +Etoposid). 11/03 zemřela na katarálně hnisavou až abscedující bronchopneumonii se známkami generalizace tumoru (5 měsíců od manifestace prvních klinických příznaků a 2 měsíce od stanovení diagnózy).

2. kazuistika (obr. 2)

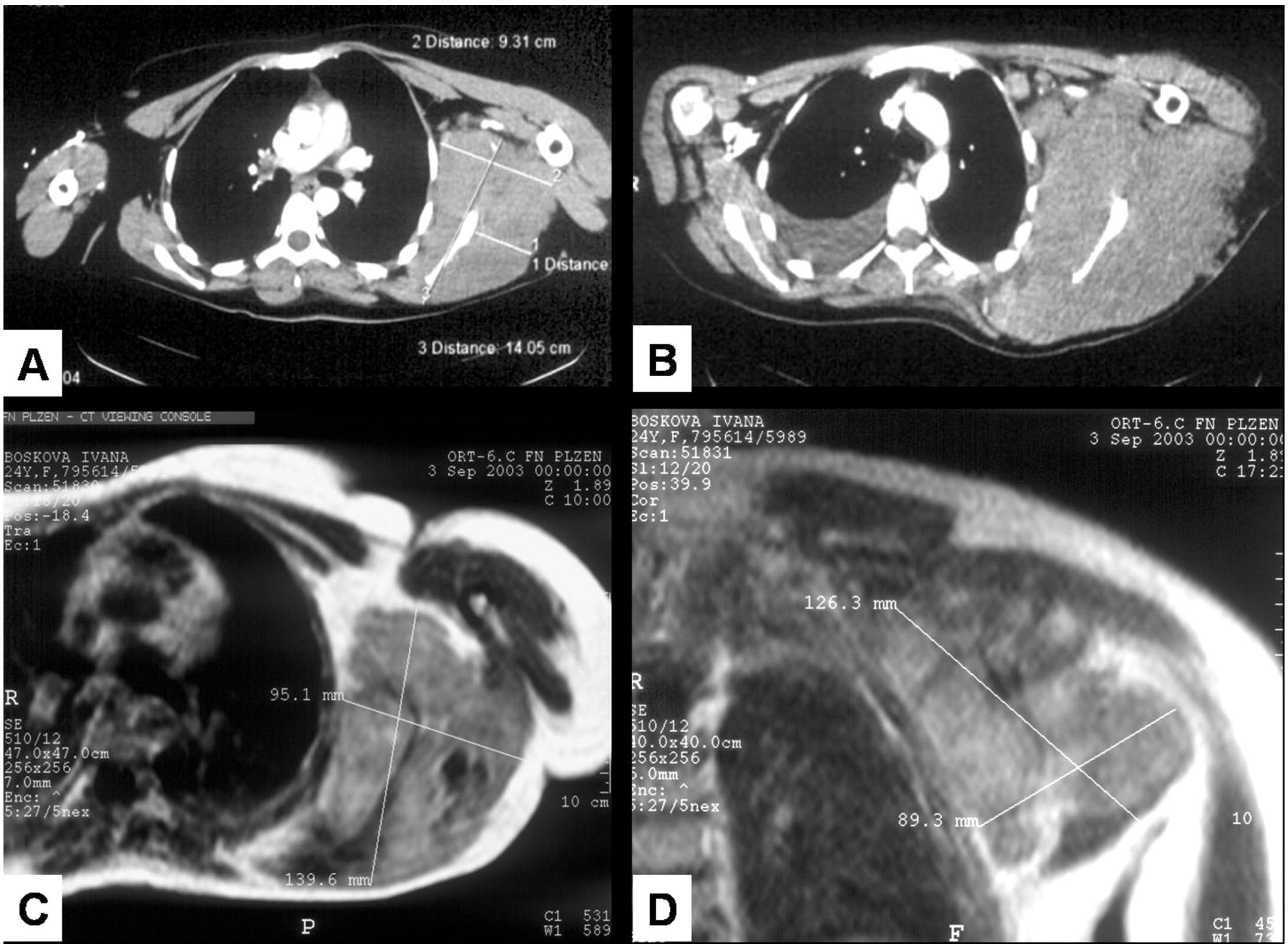
Žena, 28 roků, dělnice.

Rodinná anamnéza nevýznamná.

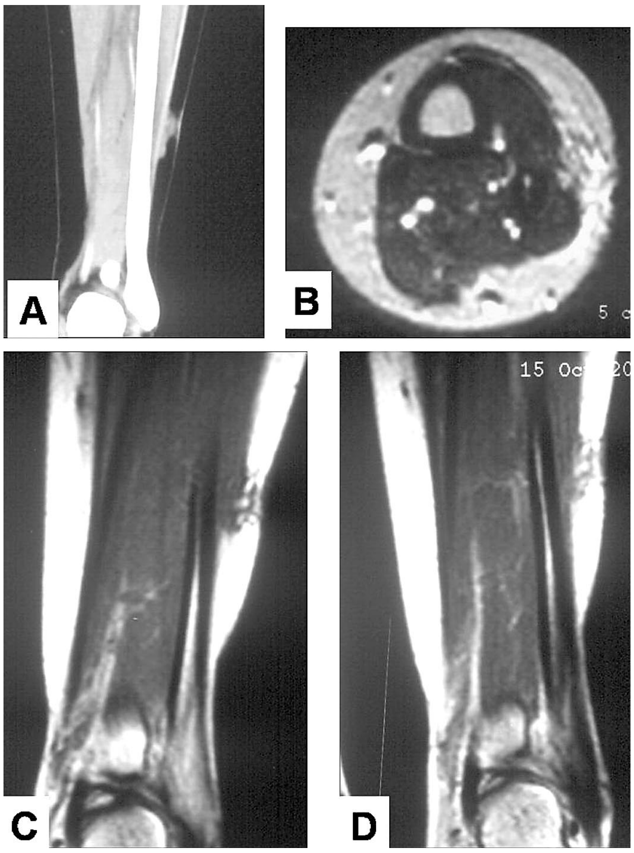
Osobní anamnéza. Prodělala běžné dětské nemoci, porodila jedno zdravé dítě v roce 1998.

Nynější onemocnění. 5/03 se objevilo zduření v podkoží pravého bérce v průměru 3 cm, které se do září leh-

039_044_Koudelova 21.2.2006 22:53 Stránka 41

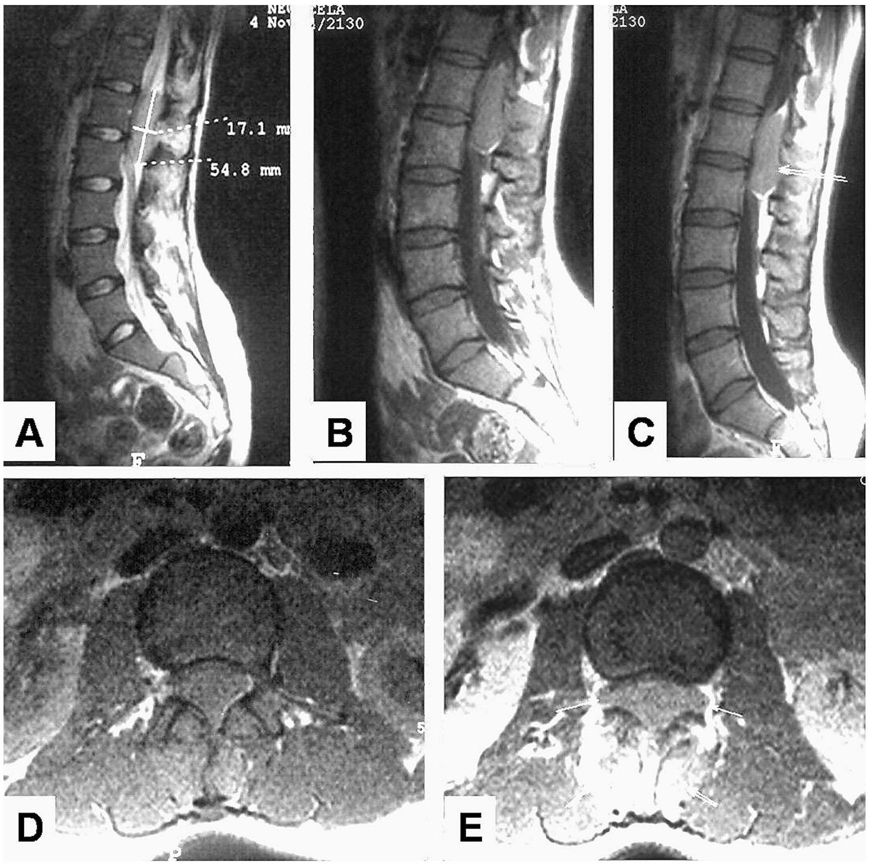


Obr. 1. Žena , 24 roků; A – CT transverzální řez, infiltrace svalstva v okolí levé lopatky s mírným nepravidelným sycením (enhancementem) po kontrastní látce; B – CT za měsíc s výraznou progresí nálezu a s pravostranným hydrotoraxem; C a D – MR transverzální řez a koronární řez, nepravidelný enhancement po kontrastní látce ▲



Obr. 2. Žena, 28 roků; A – CT multiplanární rekonstrukce obrazu v koronární rovině pravého bérce po kontrastní látce, mírný enhancement v ložisku velikosti 26 mm v podkoží distálního bérce laterálně (bez k.l. bylo ložisko tmavší než svaly); B – MR transverzální řez pravého bérce v T2 v.o.– hyperintenzivní ložisko v podkoží laterálně velikosti 20 mm; C – MR v T1 v.o. v koronární rovině bez kontrastní látky; D – MR po kontrastní látce s mírným enhancementem v ložisku v podkoží ▶

039_044_Koudelova 21.2.2006 22:53 Stránka 42



Obr. 3. Žena , 28 roků, MR v sagitální rovině: A – v T2 v.o.; B – T1 v.o. bez k.l.; C – T1 v.o. po k.l. i.v.; MR v transverzální rovině: D – T1 bez k.l.; E – T1 v.o. s k.l. i.v.; extradurální expanzivní proces velikosti 17x55 mm ve výši L1, L2 s propagací do foramen intervertebrale a s infiltrací paravertebrálního svalstva ve stejné výši; tumor je v T2 lehce hyperintenzivní v porovnání se svaly, v T1 izointenzivní a v T1 po kontrastní látce je ehancement

ce zvětšilo a bylo bolestivé. Bylo provedeno sonografické vyšetření a následná exstirpace tumoru na ambulantním pracovišti.

Sono pravého bérce nad zevním kotníkem prokázalo anechogenní oválné ložisko velikosti 25 × 27 mm s tenkým hyperechogenním lemem a s centrální hypoechogenitou velikosti 12 mm. Ložisko bylo 3 mm pod kožním krytem, dobře ohraničené od kosti (sono bylo provedeno na radiodiagnostickém oddělení ve Skrétově ulici v Plzni).

Patolog hodnotil nález jako periferní PNET, proto byla nemocná předána do Fakultní nemocnice v Plzni na Kliniku ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí.

Klinicky bylo podezření na lokální recidivu tumoru, proto bylo provedeno CT a MR vyšetření.

Na ***CT*** bylo popsáno hypodenzní ložisko v podkoží levého bérce velikosti 26 mm, bez infiltrace svalů. Po k.l. nebyl zjištěn enhancement. Nález byl hodnocen spíše jako jizevnatý proces po operaci tumoru.

MR prokázalo v T1 v.o. hypointenzivní ložisko (ve srovnání se svaly) v podkoží, T2 v.o. hyperintenzivní, po k.l. byl velmi mírný enhancement. Také z MR byl nález hodnocen spíše jako jizevnatý proces.

Scintigraficky nebyly zjištěny na skeletu patologické ložiskové změny.

Laboratorně byla leukocytóza, lehce zvýšené CRP a aminotransferázy.

10/03 reoperace, patolog potvrdil podezření na recidivu tumoru. Již od reoperace hůře chodí, 11/03 se vyvinula chabá paraplegie a progredovaly kruté bolesti vyzařující do dolních končetin se zachovaným čitím.

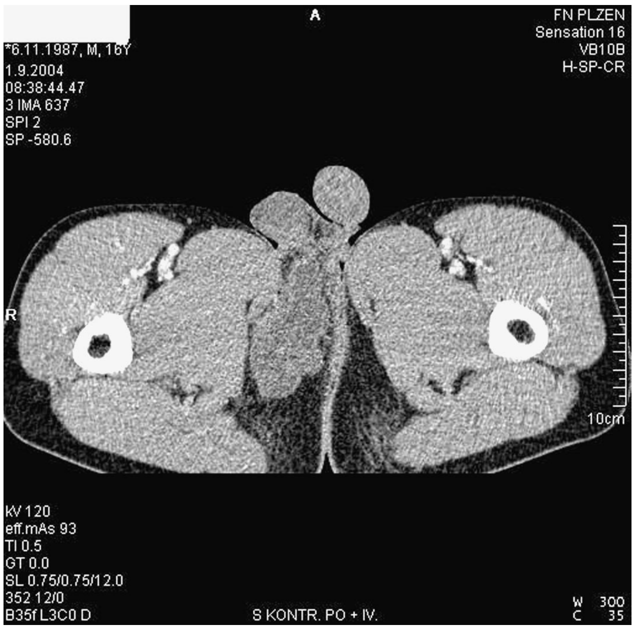
Akutní ***MR*** vyšetření prokázalo extradurální expanzivní proces ve výši obratlů L1-2 velikosti 17 × 55 mm s kritickou kompresí durálního vaku.Tumor oboustranně prorůstal přes foramen intervertebrale L1/2 a infiltroval také paravertebrální svalstvo (m. spinalis a m. longissimus thoracis). V T1 v.o. byl tumor izointenzivní se svaly, v T2 v.o. hyperintenzivní. Po k.l. byl v tumoru zřejmý enhancement .

Následoval chirurgický výkon – laminektomie L1, L2 a paliativní odstranění tumoru. Patolog opět potvrdil diagnózu periferního PNET.

11/03 byla zahájena chemoterapie (podán Ifosfamid a Vepesid) na onkologickém a radioterapeutickém oddělení FN v Plzni. Pacientka byla po domluvě předána do Fakultní nemocnice v Motole na radioterapeuticko-onkologické oddělení, kde byla provedena základní stagingová vyšetření, která neprokázala další generalizaci. Zde byla léčena podle protokolu EURO EWING (6x VIDE, 1x VAI, HD-BUMEL) a konsolidační aktinoterapií bederní páteře ve výši L1-L2 a levého bérce.

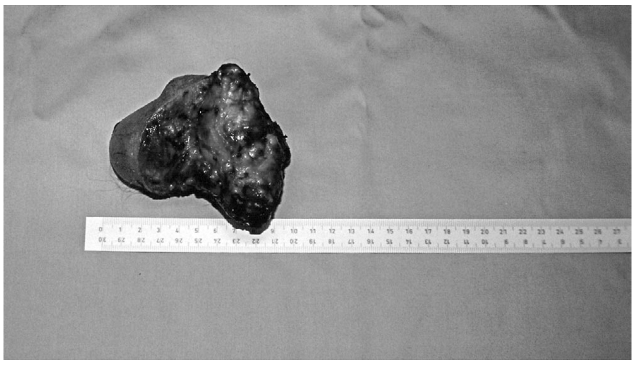
Za primární tumor byl označen PNET ve svalstvu bederní krajiny s infiltrací do páteřního kanálu a s metastázou v měkkých tkáních levého bérce. Poslední kontrola na radioterapeuticko-onkologickém oddělení byla v 5/05 (2 roky od první manifestace klinických známek onemocnění), pacientka přežívá.

039_044_Koudelova 21.2.2006 22:53 Stránka 43



Obr. 4. Chlapec, 17 roků, CT transverzální řez – v oblasti hráze parasagitálně vpravo je tumor v podkoží, který je hypodenzní s jemně nabarvenými septy po kontrastní látce

Obr. 5. Chlapec z obrázku 4 a 6, snímek tumoru v oblasti hráze prominujícího z podkoží



Obr. 6. Chlapec z obrázku 4 a 5, pooperační snímek exstirpovaného tumoru

3. kazuistika (obr. 4, 5, 6)

Chlapec, 17 roků.

Rodinná a osobní anamnéza byla negativní.

Nynější onemocnění. Pacient pozoroval 1 rok zvětšující se nebolestivý útvar v podkoží v oblasti hráze. Byl vyšetřen na okresním pracovišti a v září 2004 předán do péče Chirurgické kliniky FN v Plzni.

Laboratorní hodnoty byly v mezích normy.

CT prokázalo v oblasti perinea parasagitálně vpravo dobře ohraničený tumor velikosti 7,5 cm. Byl uložen mediálně od horní části adduktorů stehna, zasahoval až k m. obturator internus, dále asi 1–2 cm k řitnímu svěrači, který však neinfiltroval. Tumor byl ve srovnání se svaly hypodenzní s lehce nabarvenými septy po k.l. Nádor byl radikálně chirurgicky odstraněn.

Patolog nález klasifikoval jako periferní PNET. Nemohl z vyšetření rozhodnout, zda tumor vznikl primárně z měkkých tkání hráze, kostí pánve nebo z jiné primární lokalizace.

Nemocný byl po domluvě předán na Kliniku dětské hemato-onkologie v Motole, kde v současné době prodělává 3. cyklus chemoterapie. Přežívá 1 a $^{3}/_{4}$ roku od začátku klinických příznaků.

DISKUSE

Periferní PNET je histologicky neodlišitelný od dalších ze skupiny ESFT a ostatních kulatobuněčných tumorů. Diagnózu stanovují imunohistochemická, histochemická a cytogenetická vyšetření. Imunohistochemicky je PNET charakterizován pozitivou s protilátkou O13 a konstantní reciprokou chromozomální translokací t(11; 22) (q24;q12) (2, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 18, 19).

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit další kulatobuněčné tumory, jako jsou maligní lymfom, embryonální a alveolární rabdomyosarkom, maligní rabdoidní tumor a neuroblastom (2, 6, 8, 9, 11, 13, 17). Při lokalizaci PNET v mediastínu (Askinův tumor) je třeba pomýšlet diferenciálně diagnostiky především na lymfom, který se neléčí chirurgicky (19). Ze zánětlivých lézí přichází v úvahu například aktinomykóza hrudní stěny (18).

Periferní PNET je radiosenzitivní . Chirurgický výkon spočívá v kompletní resekci tumoru, pokud je možná. Agresivní chemoterapie by měla začít co nejdříve po chirurgickém výkonu.Tumory, které nelze řešit chirurgicky, jsou léčeny chemoterapií a radioterapií (6, 8, 19).

ZÁVĚR

Radiologické rysy periferního PNET nejsou specifické (18, 19). Tento tumor by měl být zahrnut do diferenciální diagnózy měkkotkáňových tumorů, zvláště u mla-

039_044_Koudelova 21.2.2006 22:53 Stránka 44

dých nemocných při lokalizaci na končetinách, trupu, gluteální krajině a paravertebrálně (2, 8, 9, 14, 17, 18, 19).

Hodnocení biopsií: Šiklův patologicko-anatomický ústav FN v Plzni.

Literatura

1. ANGERVALL, L., ENZINGER, F. M.: Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. Cancer, 36:240–251, 1975.
2. GOSTOUT, B. S., LINDOR, N. M., DiMARCO, C. S., PEET-HAMBARAM, P. P., CLAYTON, A. C.: Pelvic primitive neuroectodermal tumor associated with a cluster of small round cell tumor: case report and review of current literature. Gynecol. Oncol., 91: 247–253, 2003.
3. DELATTRE, O., ZUCMAN, J., MELOT, T., GARAU, S. X., ZUCKER, J. M., LENOIR, G. M., AMBROS, P. F., SHEER, D., TURC-CAREL, C., TRICHE, T. J., AURIAS, A., THOMAS, G.: The Ewing Family of Tumors – A Subgroup of Small Round – Cell Tumors Defined by Specific Chimeric Transcripts. New Engl. J. Med., 331:294–299, 1994.
4. EWING, J.: Diffuse endothelioma of bone. Proc. N. Y. path. Soc., 21:17–24, 1921.
5. FAUBERT, C., INNIGER, R.: MRI and pathological findings in two cases of Askin tumors. Neuroradiology, 33:277–281, 1991.
6. GAONA-LUVIANO, P., UNDA-FRANCO, E., GONZALEZ-JARA, L., ROMERO, P., MEDINA-FRANCO, H.: Primitive neuroectodermal tumor of the vagina. Gynecol. Oncol., 91:456–458, 2003.
7. HINDMAN, B. W., GILL, H. K., ZUPPAN, C. W.: Primitive neuroectodermal tumor in a child with tuberous sclerosis. Skeletal Radiol., 26:184–187, 1997.
8. CHOW, E., MERCHANT, T. E., PAPPO, A., JENKINS, J. J., SHAH, A. B., KUN, L. E.: Cutaneous and subcutaneous Ewing's sarcoma an indolent disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., Vol. 46:433–438, 2000.
9. JI HOON SHIN, HO KYU LEE, SEUNG CHUL RHIM, KYUNG-JA CHO, CHOONG GON CHOI, DAE CHUL SUH.: Spinal Epidural Extraskeletal Ewing Sarcoma: MR Findings in Two Cases. Amer. J Neuroradiol., 22:795–798, 2001.
10. KOJIMA, T., ASAMI, S., CHIN, M., YOSHIDA, Y., MUGISHIMA, H., SUZUKI,T.: Detection of chimeric genes in Ewing's sarcoma and its clinic applications. Biol. Pharm. Bull., 25:991–994, 2002.
11. KOUDELA, K.: Ortopedie. Praha, Karolinum 2004.
12. MATĚJOVSKÝ, Z., POVÝŠIL, C., KOLÁŘ, J.: Kostní nádory. Praha, Avicenum 1988.
13. MORITAKE, H., SUGIMOTO, T., KURODA, H., HIDAKA, F., TAKAHASHI, Y., TSUNEYOSHI, M., MITSUAKI, A., YOSHIDA, M. A., CUI, Q., AKIYSHI, K., IZUMI, T. , NUNOI, H.: Newly established Askin tumor cell line and overexpression of focal adhesion kinase in Ewing sarcoma family of tumors cell lines. Cancer Genetics and Cytogenetics, 146:102–109, 2003.
14. O'KEEFFE, F., LORIGAN, J. G, WALLACE, S.: Radiological features of extraskeletal Ewing sarcoma. Brit. J. Radiol., 63:456–460, 1990.
15. PETER, M., GILBERT, E., DELATTRE, O.: A Multiplex Real - Time PCR Assay for the Detection of Gene Fusions Observed in Solid Tumors. Laboratory Investigation, 81:905–912, 2001.
16. RESNICK, D., KRANSDORF, M. J.: Bone and Joint imaging. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005.
17. ROSE, J. S., HERMANN, G., MENDELSON, D. S., AMBIN-DER, E. P.:Extraskeleta l Ewing sarcoma with computed tomography correlation. Skeletal Radiol., 9:234–237, 1983.
18. SALLUSTIO, G., PIRRONTI, T., LASORELLA, A., NATALE, L., BRAY, A.,MARANO, P.: Diagnostic imaging of primitive neuroectodermal tumour of the chest wall (Askin tumour). Pediat. Radiol., 28:697–702, 1998.
19. SCHULMAN, H., NEWMAN–HEINMAN, N., KURTZBART, E., MAOR, E., ZIRKIN, H., LAUFER,L.: Thoracoabdominal peripheral primitive neuroectodermal tumors in childhood: radiological features. Europ. Radiol., 10:1649–1652, 2000.
20. TATEISHI, U., GLADISH, G. W., KUSUMOTO, M., HASE-GAWA, T., YOKOYAMA, R., T SUCHIYA, R., MORIYAMA, N.: Chest wall tumors: radiologic findings and pathologic correlation. Part 2: Malignant tumors. Radiographics, 23:1491–1508, 2003.
21. YOSHINO, N., KOJIMA, T., ASAMI, S., MOTOHASHI, S., YOSHIKAZU, Y., CHIN, M., SHICHINO, H., YOSHIDA, Y., NEMOTO, N., KANEKO, M., MUSGISHIMA, H., SUZUKI, T.: Diagnostic Significance and Clinical Applications of Chimeric Genes in Ewing's Sarcoma. Biol. Pharm. Bull., 26: 585–588, 2003.

MUDr. Jana Koudelová,
Pod strāží 47,
323 00 Plzeň