

소아 신경모세포종의 치료 후 조직소견의 변화와 예후와의 관계

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 소아외과학교실*, 해부병리과학교실†

서연경 · 정유진 · 김준식 · 김홍식 · 박우현* · 최순옥* · 이병욱† · 권건영†

Pathologic Change and Prognosis after Combination Therapy in Advanced Neuroblastoma

Yeon Kyong Seo, M.D., Yu Jin Jung, M.D., Joon Sik Kim, M.D.
Heung Sik Kim, M.D., Woo Hyun Park, M.D.*, Soon Ok Choi, M.D.*
Byung Yook Lee, M.D.† and Kun Young Kwon, M.D.†

Department of Pediatrics, Department of Surgery*, Departement of Pathology†,
School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Purpose : Neuroblastoma is a malignant neoplasm which arises from primitive sympathetic neuroblasts, and occasionally can matured from a malignant neuroblastoma into a benign ganglioneuroma. It has the highest rate of spontaneous regression of any pediatric tumor. We performed a retrospective study of pathologic features after combination therapy in advanced neuroblastoma. Prognostic effects of the individual morphologic feature and prognostic groupings according to modified Shimada classification systems were analyzed.

Methods : The treatment results for six patients with neuroblastoma seen at Keimyung University from Jan. 1991 to June 2000 were analyzed. Patients were treated with a combination of chemotherapy, radiation therapy, and surgery, and classified by two major prognostic criteria based on morphological features of neuroblastoma, such as modified Shimada classification and histologic grading.

Results : Three cases were classified to a good histologic group; among them, two cases survived, but one case was lost in follow-up. There were three cases classified in a poor histologic group. All of these patients expired due to sepsis and hemorrhagic pancreatitis.

Conclusion : Prognostic classification due to pathologic findings had significant value in evaluating the survival rate of neuroblastoma patients. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1107-1111)

Key Words : Neuroblastoma, Pathologic change, Prognosis

서 론

신경모세포종은 신경릉의 원시세포에서 발생하는 소아기 악성 종양으로 대부분 진단 당시 진행된 병기를 보이며 발생장소에 따라 다양한 증상을 나타낸다¹⁻³⁾. 신경모세포종은 자연관해 될 수 있는 특징을 가지며, 여러 가지 항암제와 종양의 절제, 방사선치료로 양성 신경절로의 분화를 보이기도 한다^{4,5)}. 이 종양은 조직병리학적으로 아직 정립된 분류방법이 없는 실정이다. 1999년 Shimada 등^{6,7)}이 병리학적 특징과 그에 따른 예후에 대해 처음 보고하였고, 이후 연령을 고려하여 변형된 Shimada 분류를 발표하였으며, 조직병리학적 소견에 따른 예후군에 따라 치료

군 결정이 필요함을 보고하였다⁸⁾. 이에 저자들은 신경모세포종의 치료 전후 조직학적 소견을 관찰하고, 2가지 예후군으로 분류하여 치료성적을 비교해 보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 2000년 6월까지 계명대학교 동산병원 소아과에서 진단된 신경모세포종 환자 중 항암치료 후 종양절제를 시행한 6례를 대상으로 하였다. 진단 당시 침생검소견과 항암치료 후 조직소견에서 신경모세포의 분화도와 핵 모양 및 간질조직의 기질화 양상과 종양세포내 석회화 유무를 관찰하여 변형된 Shimada 분류⁸⁾에 따라 2가지 예후군으로 분류하였다. 종양세포의 분화도는 poorly differentiated, differentiating, undifferentiated neuroblastoma로 분류하였으며, 슬라이드 내의 5,000개의 세포당 유사 분열하는 세포의 수를 mitotic rate로, kary-

접수 : 2003년 7월 15일, 승인 : 2003년 9월 4일
책임저자 : 김홍식, 계명대학교 동산의료원 소아과
Tel : 053)250-7516 Fax : 053)250-7783
E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

Table 1. Clinical Feature of Neuroblastoma

Case	Age/Sex	Symptom	Presenting site	Stage
1	11 mon/male	Periorbital swelling	post. mediastium	IV
2	14 mon/male	Torticolis	post. mediastium	III
3	17 mon/male	Abdominal distension	lt. adrenal gland	IV
4	46 mon/female	Ptosis	lt. adrenal gland	IV
5	53 mon/male	Limping gait	lt. adrenal gland	IV
6	66 mon/female	Abdominal distension	rt. adrenal gland	IV

Table 2. Regimens of Treatment

Case	Chemotherapy*	Radiotherapy(cGY)	Surgery	Others
1	Cis V Cp A	4,500	Partial resection	
2	Cis V Cp A	-	Complete resection	
3	Cis V Cp D	2,400	Partial resection	Retinoic acid
4	Cis V Cp A D	-	Complete resection	
5	Cis V Cp A	-	Complete resection	
6	Cis V Cp D	2,400	Complete resection	Retinoic acid, MIBG

*Cis : Cisplatin, V : Vincristine, Cp : Cyclophosphamide, A : Adriamycin, D : Doxorubicin

orrhexis 또는 유사분열하는 세포의 수의 백분율하여 mitosis karyorrhexis index(MKI)로 나타내었다. 또한 종양세포내 석회화 유무를 조사하였다.

결 과

전체 환자 중 남아가 4례, 여아는 2례이었고 발병 당시 연령은 11개월에서 66개월까지이며, 정중연령은 34개월이었다. 진단 당시 병기별 분포를 보면 제 IV기가 5례, 제 III기가 1례였다. 내원당시의 주소는 복부 팽만 2례, 사경, 안와부종, 안검하수, 골통 등이 각각 1례였고, 원발부위는 부신 4례, 종격동 2례였다 (Table 1).

치료에 사용한 항암제는 cyclophosphamide, vincristine, cisplatin, adriamycin, doxorubicin을 병합하여 정맥으로 투여하였으며, 증례에 따라 방사선 요법과 retinoic acid, MIBG를 병용하였다(Table 2).

항암치료 전과 후에 조직소견을 관찰하였다. 6례 중 4례에서 치료 후 종양세포의 분화를 확인할 수 있었으며(Fig. 1, 2), 1.5세 이하에서는 1례가 생존하고 1례는 추적되지 않으며, 1.5세 이상에서는 2례 모두가 사망하여 치료 후 분화 여부보다는 연령이 예후와의 관련이 있는 것으로 보였다. MKI는 전례에서 감소한 반면, mitotic rate는 3례에서는 감소하였으나 3례에서는 증가하였다. 종양세포내 석회화가 존재할 경우가 좋은 예후조건이라고 하나 본 증례에서는 예후와 상관관계를 확인할 수 없었다.

각 증례를 변형된 Shimada 분류⁸⁾에 따라 2가지 예후군으로 나누었다. 진단 당시 연령이 1.5세 미만이고, 종양세포가 poorly differentiated이며 low MKI, low mitotic rate의 조직소견을 보이는 3례(증례 1, 2, 3)는 좋은 예후군으로 분류하였는데 2례

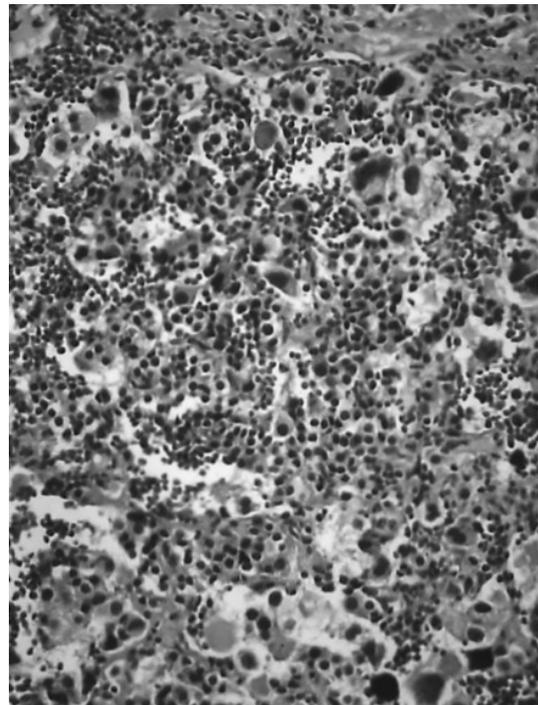


Fig. 1. Needle biopsy specimen of the neuroblastoma patient (case 3) shows a tumor composed of neuroblasts in neuropil background. There is little ganglionic differentiation(H&E, ×400).

는 현재까지 생존하고 있으며, 1례는 치료 중 추적되지 않아 사망한 것으로 추정된다. 1.5세 이상으로 poorly differentiated의 조직소견을 보이는 나쁜 예후군의 3례(증례 4, 5, 6) 중 2례는 패혈증으로, 1례는 retinoic acid 복용 중 출혈성 궤양으로 사망하였다(Table 3).

고 찰

신경모세포종은 신경릉의 원시세포에서 기원하는 종양으로, 소아 종양 중 네번째로 흔한 악성종양으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾. Cushing과 Wolbach⁵⁾는 악성신경모세포종이 양성인 신경절신경종으로 변화됨을 처음으로 기술하였고, 그 후 자연적인 양성변화를 기술한 보고가 있었다⁴⁾.

신경모세포종의 발생빈도는 전 소아 종양의 7%를 차지하고 있으며, 진단시 평균 연령은 2세로, 30개월 미만은 20-50%였다^{2,3,9)}. 국내에서 2세 이전까지의 진단율을 보면 김 등¹⁰⁾은 33.3%, 홍 등¹¹⁾은 29.4%로 보고하였다. 신경모세포종은 교감신경절

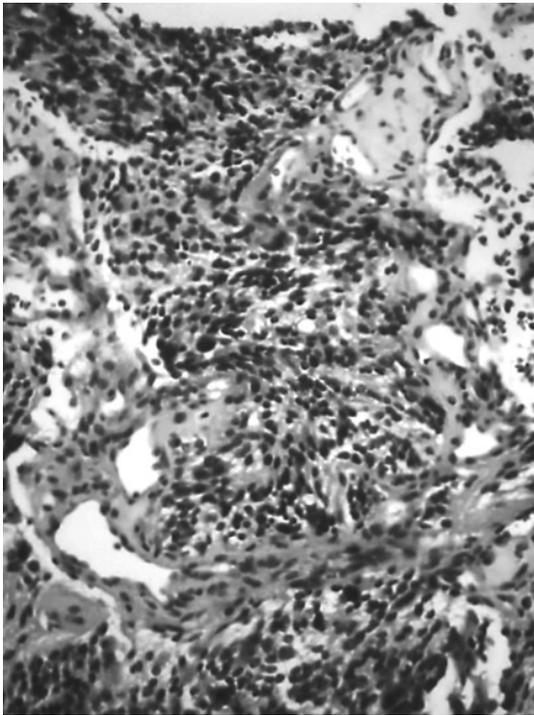


Fig. 2. The excision specimen(case 3) shows diffuse ganglionic differentiation. Schwannian stroma is poor(H&E, ×400).

이 존재하는 어느 곳이나 발생할 수 있다. 원발부위 중 가장 흔한 곳은 부신으로 40%이며, 부신 이외 복부에서 생긴 경우가 25%, 이외 흉부 15%, 골반강 5%, 경부 5%이며 원발부위를 알 수 없는 경우도 12.3%라고 한다^{3,10)}.

임상증상은 환자의 나이, 원발부위, 전이 정도, 종양세포의 분비물질 등에 따라 다양하다. 복부 종괴와 그로 인한 증상이 가장 흔하며, 동통, 자극 과민성, 기침이나 천명, 신경학적 증상 등이 있다^{3,4)}.

신경모세포종의 조직병리학적 병기는 일반적으로 사용되는 정립된 분류가 없었는데 Shimada 등⁶⁻⁸⁾이 조직병리학적 특징과 예후와의 상관관계를 보고하였다. 이들은 종양세포내 Schwannian stroma의 양과 종양세포의 분화정도, MKI, mitotic rate, 환자의 나이 등을 고려하여 좋은 조직학적 예후군과 나쁜 조직학적 예후군으로 분류하였다. 종양세포는 분화정도에 따라 poorly differentiated, differentiating, undifferentiated 등의 3가지 군으로 분류된다. MKI는 광학 현미경 400배 배율, 6-8 시야상 5,000개의 신경모세포중에서 karyorrhexis 또는 유사분열하는 종양세포의 수를 나타내며, low MKI <2%(100/5,000), intermediate 2-4%(100-200/5,000), high >4%(>200/5,000) 등의 3가지 군으로 분류하고, High MKI를 가지는 경우 그 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. Mitotic rate는 400배 배율에서 10개 시야에서 유사분열하는 세포수가 10개 미만인 경우 low, 10개 이상인 경우는 high로 분류하며, high mitotic rate인 경우 예후와 임상결과가 나쁜 것으로 알려져 있고, 석회화는 치료성적이 좋은 것으로 알려져 있다. 예후군은 진단 당시 연령이 1.5세 미만으로 종양세포 내 poor Schwannian stroma, low MKI index를 가지는 경우나, 1.5세 이상 5세 미만에서 poor Schwannian stroma, differentiating neuroblastoma에서 low MKI를 보이는 경우, 연령에 관계없이 rich Schwannian stroma 경우는 좋은 예후군으로 분류하였다. 보고에 따르면 2년 생존율은 좋은 예후군과 나쁜 예후군에서 각각 95.4%와 50.3%였으며, 5년 생존율은 각각 94%, 45%였다^{9,11,12)}. 저자들의 연구에서는 좋은 예후군에 속하는 2례는 현재까지 생존하여 추적 검사 중이고, 1례는 추적되지 않아 사망한 것으로 추정되며, 나쁜 예후군에 속하는 3례 중 2례는 패혈증으로, 1례는 retinoic acid 복용 중 발생한

Table 3. Pathologic Finding and Prognosis

Case	Age(yr)	Differentiation		MKI*(%)		MR†		Calcification		Prognosis	Outcome
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
1	<1.5	P‡	P	1.8	0.3	2	7	-	-	F‡	Survive
2	<1.5	P	D§	7.3	2.11	10	0	-	+	F	Follow up loss
3	<1.5	P	D	2.1	1.3	0	45	-	+	F	Survive
4	1.5-5	P	D	2.1	0	40	0	-	+	U¶	Expired
5	1.5-5	P	D	3.3	1	2	3	-	-	U	Expired
6	>5	P	P	0.5	0	5	2	+	+	U	Expired

*MKI: Mitosis Karyorrhexis index, †MR: mitotic rate, ‡P: Poorly differentiated, §D: Differentiating, ‡F: Favorable prognosis, ¶U: Unfavorable prognosis

출혈성 궤양으로 사망하였다.

예후에 영향을 미치는 인자는 여러 가지가 있으나 이중 발병 연령이 가장 중요하다. 특히 1세 미만인 경우는 예후가 좋아 50-75%의 생존율을 보이지만, 2세 이상에서는 생존율이 30%에 지나지 않는다¹⁴⁾. 저자들의 경우에서도 치료 후 조직 소견상 분화되었던 예들에서 분화여부보다는 연령이 더 중요한 예후 인자로 보이나 치료 전 조직검사가 침생검에 의해 이루어졌으므로 조직소견의 관찰에 한계가 있을 것으로 생각된다. 원발 종양의 위치가 복부, 종격동, 골반강 등일 때 사망률이 16.5%로 좋다고 하였으며, 두부나 경부가 원발부위일 때는 예후가 좋지 않다고 하였다¹⁵⁾. 저자들의 예에서는 2례는 종격동에서, 4례는 부신에서 기원하였다.

이외에 nueron specific enolase(NSE), 혈중 ferritin치, vanillylmandelic acid(VMA):homovanillic acid(HVA)비, N-myc 유전자의 증폭, ras p21 발현과 DNA ploidy 등이 예후에 관계된다고 보고되어 있다¹⁶⁻¹⁸⁾.

신경모세포종의 치료는 외과적 적출술, 방사선치료, 복합 항암제 치료 등이 있으며, 진단 당시의 나이와 병기에 따라 선택된다. 그러나 현재 예후 결정인자들, 즉 병기와 연령, 종양세포의 병리 소견, 혈중 ferritin치, LDH, NSE, DNA index, N-myc copy 증폭 등을 고려하여 위험군에 따라 치료강도를 달리하여, 고위험군 환자들에게는 강력한 항암요법 후 조혈모세포이식을 병행하거나 ¹³¹I-MIBG를 주사하는 등의 치료가 시도되고 있다^{19, 20)}. 이외에도 종양세포 표면의 GD2 ganglioside에 대한 단클론항체²¹⁾ 혹은 Interleukin-2 등의 면역반응조절제²²⁾, retinoic acid²³⁾, desferoxamine²⁴⁾ 등의 치료도 시험단계에 있다.

저자들의 연구에서는 진행된 신경모세포종 환아에서 항암치료 전 침생검 조직소견과 치료 후 수술 조직 소견에서의 예후 결정인자들을 관찰하여 치료 후 변화를 확인하였으며, 정확한 조직학적 분류가 환아의 예후 예측과 치료 경과에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었다. 향후 더 많은 증례에서의 치료 전후 조직학적 소견에 대한 정확한 검증이 필요하며, 혈중 ferritin치, HVA, NSE와 요중 VMA, DNA index, n-myc 증폭 등의 다른 예후 결정인자들과 같이 고려하여 위험인자에 따라 치료군을 설정하여 치료한다면 생존율이 향상될 수 있을 것을 기대할 수 있으리라 사료된다.

요 약

목적 : 진행된 신경모세포종 환아의 약물치료 후 수술한 예에서 조직변화를 관찰하여 예후와의 상관관계를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

방법 : 1991년 1월부터 2000년 6월까지 계명대학교 동산병원 소아과에서 진단된 신경모세포종 환아 중 항암치료 후 종양절제를 시행한 6례를 대상으로 하였다. 진단 당시 침생검소견과 항암치료 후 조직소견에서 신경모세포의 분화정도와 핵 모양 및

간질조직의 기질화 양상과 석회화 유무 등을 비교하여 변형된 Shimada 분류에 따라 분류하였다

결과 : 항암치료 전과 후에 조직소견의 변화를 관찰하였으며 변형된 Shimada 분류에 따라 2가지 예후군으로 분류하였으며, 좋은 예후군 3례 중 2명은 생존해 있으며, 1명은 추적되지 않고 사망한 것으로 추정하였으며, 나쁜 예후군의 3례는 각각 패혈증과 retinoic acid 복용 중 발생한 출혈성 궤양으로 사망하였다.

결론 : 항암치료 전과 후에 조직소견의 변화를 관찰하였으며 Shimada 분류에 따라 비교하고, 치료 후 종양세포의 성숙을 관찰하였으며, 좋은 예후군에서 생존수가 많은 것을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Young Jr, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. J Pediatr 1975;86:254-8.
- 2) Lopez-Ibor B, Schwartz AD. Neuroblastoma. Pediatr Clin North Am 1985;32:755-78.
- 3) Smith EI, Castleberry RP. Neuroblastoma. Curr Probl Surg 1990;27:573-620.
- 4) Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. Neuroblastoma. Principles of Surgery. 6th Ed. New York, McGrawHill 1994:1593-603.
- 5) Cushing H, Wolbach BB. Transformation of malignant paravertebral sympatathioblastoma into a benign ganglioneuroma. Am J Pathol 1927;3:203-15.
- 6) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The international neuroblastoma pathology classification(the Shimada system). Cancer 1999;86:364-72.
- 7) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee 349-63.
- 8) Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G, Larkin EW, Neill JS, Shuster JJ, et al. Recommendations for modification of terminology of neuroblastic tumors and prognostic significance of Shimada classification. Cancer 1992;69:2183-96.
- 9) Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G, Larkin EW, Neill JS, Shuster JJ, et al. Age-linked prognostic categorization based on a new histologic grading system of neuroblastomas; a clinicopathologic study of 211 cases from the Pediatric Oncology Group. Cancer 1992;69:2197-211.
- 10) 김학용, 정충길, 윤덕진, 김병수. 신경아세포종 33례의 치료성적. 소아과 1981;24:942-9.
- 11) 홍정숙, 박양동, 김일환, 정현기, 박재선. 신경아세포종에 대한 임상적 고찰. 소아과 1987;30:80-8.
- 12) Gitlow SE, Bertani LM, Rausen A, Gribetz D, Dziedzic SW. Diagnosis of neuroblastoma by qualitative and quantitative determination of catecholamine metabolites in urine. Cancer 1970;25:1377-83.
- 13) Evans AE, Chattern J, D'Angio GJ, Gerson JM, Robinson J, Schnauffer L. A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the children's hospital of Philadelphia. Cancer 1980;45:833-9.
- 14) Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, Shima-

- da H, Gerbing RB, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective children's cancer group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1260-8.
- 15) Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 1971;27:374-8.
- 16) Carachi R, Campbell PE, Kent M. Thoracic neural crest tumors: A Clinical review. *Cancer* 1983;51:949-54.
- 17) Taylor SR, Locker J. A comparative analysis of nuclear DNA content and N-myc gene amplification in neuroblastoma. *Cancer* 1990;65:1360-6.
- 18) Vanway CW, Carlisle RB, Stephenson SE Jr. Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1972;9:136-43.
- 19) Troncone L, Rufini V, Danza FM, Donfrancesco A, De Laurentis C, Cozza R. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine(I-MIBG) scintigraphy in neuroblastoma: a review of 160 studies. *J Nucl Med Allied Sci* 1990;34:279-88.
- 20) Sisson JC, Hutchinson RJ, Shapiro B, Zasadny KR, Normolle D, Wieland DM, et al. Iodine-125-MIBG to treat neuroblastoma. preliminary report. *J Nucl Med* 1990;31:1479-85.
- 21) Yu AL, Gillies SD, Reisfeld RA, Tsui CC, Huang CS, Kung FH. Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody ch14.18 in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2169-80.
- 22) Wexler L, Thiele C, McClure L. Adoptive immunotherapy in refractory neuroblastoma with tumor infiltrating lymphocyte(TIL), Interferon-gamma, and interleukin 2(IL-2). [Abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:368.
- 23) Sidell N, Sarafian T, Kelly M, Tsuchida T, Haussler M. Retinoic acid induced differentiation of human neuroblastoma: a cell variant system showing two distinct responses. *Exp Cell Biol* 1986;54:287-300.
- 24) Donfrancesco A, Deb G, Dominici C, Pileggi D, Castello MA, Helson L. Effects of a single course of desferoxamine in neuroblastoma patients. *Cancer Res* 1990;50:4929-30.