

1. 神経芽腫群腫瘍 — 予後良好群と予後不良群の病理 —

中川温子

国立成育医療センター 病理診断科

Pathology of peripheral neuroblastic tumors
—Favorable histology and unfavorable histology groups—

Atsuko Nakagawa

Division of Pathology, Department of Clinical Laboratory Medicine, National Center for Child Health and Development

Abstract

Peripheral neuroblastic tumors (neuroblastoma ; NBL, ganglioneuroblastoma ; GNB, ganglioneuroma ; GN) are embryonal tumors derived from neural crest cells and now considered as biologically heterogeneous. The unique clinical/biological behavior, such as spontaneous regression, tumor maturation, and aggressive progression, are closely related to the molecular properties of the individual tumors. Since the histologic features are phenotypical manifestations of various molecular alterations, the International Neuroblastoma Pathology Classification distinguishes them into a biologically favorable histology group (FH) and an unfavorable histology group (UH). The FH tumors fall within a conceptual framework of age-appropriate maturational sequence from poorly differentiated NBL (<18 months of age at diagnosis) to differentiating NBL (<60 months of age at diagnosis) to GNB intermixed subtype to GN. The FH tumors have favorable molecular backgrounds (non-amplified *MYCN*, high Trk A expression, near triploid chromosome). The UH tumors do not have a potential of age-appropriate maturation and consist of *MYCN* amplified tumors and *MYCN* non-amplified tumors. Characteristic histologic features of *MYCN* amplification include no sign of neuroblastic differentiation and increased mitotic and karyorrhectic activities, i.e. high MKI. In UH tumors, without *MYCN* amplification, their poor prognosis can be recognized only by pathology classification because the molecular alterations responsible for their clinical behavior are still unclear. The GNB nodular subtype is also divided into FH and UH according to the histologic evaluation used for the neuroblastomatous component.

Keywords : Neuroblastoma, International Neuroblastoma Pathology Classification, *MYCN* amplification

はじめに

神経芽腫群腫瘍は、神経堤由来の胎児性腫瘍であり、組織学的にはneuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuromaの3つに分けられる。神

経芽腫(NBL)のなかには、自然退縮していくもの、ganglioneuroblastoma (GNB) や ganglioneuroma (GN) に分化していくものといった予後良好な腫瘍と大量化学療法や放射線療法を行っても不幸な転帰をとる予後不良な腫瘍が含まれており、生物学

Table 1 International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC分類)

年 齢	Favorable Histology	Unfavorable Histology
すべて	Ganglioneuroma Maturing Mature	
	Ganglioneuroblastoma, intermixed	
	Ganglioneuroblastoma, nodular Favorable subset	Ganglioneuroblastoma, nodular Unfavorable subset
		Neuroblastoma, undifferentiated any MKI
<1.5歳	Neuroblastoma, poorly diff. low/intermediate MKI	Neuroblastoma, poorly diff. high MKI
	Neuroblastoma, differentiating low/intermediate MKI	Neuroblastoma, differentiating high MKI
1.5～5歳		Neuroblastoma, poorly diff. any MKI
	Neuroblastoma, differentiating low MKI	Neuroblastoma, differentiating intermediate/high MKI
5歳以上		Neuroblastoma, poorly diff./differentiating any MKI

的には heterogeneous な腫瘍と考えられている。神経芽腫群腫瘍の予後因子としては、診断時年齢、stage、病理組織、MYCN遺伝子増幅、DNA index、TrkA発現などが挙げられ、従来Shimada分類と言われていた病理組織分類は最も重要な予後因子の一つである。本稿では、神経芽腫群腫瘍をどのような観点で予後良好群Favorable Histology group (FH群)と予後不良群Unfavorable Histology group (UH群)に病理組織学的に区別していくかをInternational Neuroblastoma Pathology Classification (INPC分類) (Table 1)を基軸に論じる。

INPC分類の概念

INPC分類はShimada分類をもとに1999年に提示された国際神経芽腫病理分類であり、2003年にGanglioneuroblastoma, nodular subtypeについての改訂がなされている¹⁻³⁾。INPC分類は、化学療法や放射線療法を行う前の生検あるいは切除組織について、FH群とUH群を区別する。治療前の組織であれば、原発巣だけでなく転移巣にも適応される。INPC分類の基本的な考え方は、age-appropriate maturational sequence、すなわち、年齢に応じた分化・成熟を示すかどうかで、FH群を規定することである。これは、従来の静止画

像でみてきた病理組織分類とは全く異なる新しい概念で、神経芽腫群腫瘍を分化・成熟していく腫瘍として動的にとらえ、生物学的性格を判断する画期的な考え方である。

予後良好群(FH群)

FH群とは、NBL, poorly differentiated subtype (poorly diff. NBL) からNBL, differentiating subtype (differentiating NBL)、GNB, intermixed subtype、GNに至る年齢相応の分化・成熟能をもつ腫瘍群である (Fig.1)。生物学的には、high-affinity nerve growth factor receptor (TrkA) の発現が高く、DNA indexはnear-triploid (hyperdiploid) を示し、MYCN遺伝子の増幅や1p欠失は認められないという特徴をもつ⁴⁻⁶⁾。TrkAの発現が高く、神経節細胞への分化能を持っても、18ヵ月未満ではほとんどの腫瘍がpoorly diff. NBLの像を呈しており、組織学的に分化した像を呈するまでには一定の時間を必要とする⁶⁾。リンパ節転移などの転移巣においても年齢に伴って分化・成熟が認められる。臨床的に予後良好とされる乳児神経芽腫の大部分はこの群に含まれ、マスキング発見例を経過観察した症例では、患児の年齢に相当した組織学的な分化・成熟が観察された⁷⁾。FH群における5

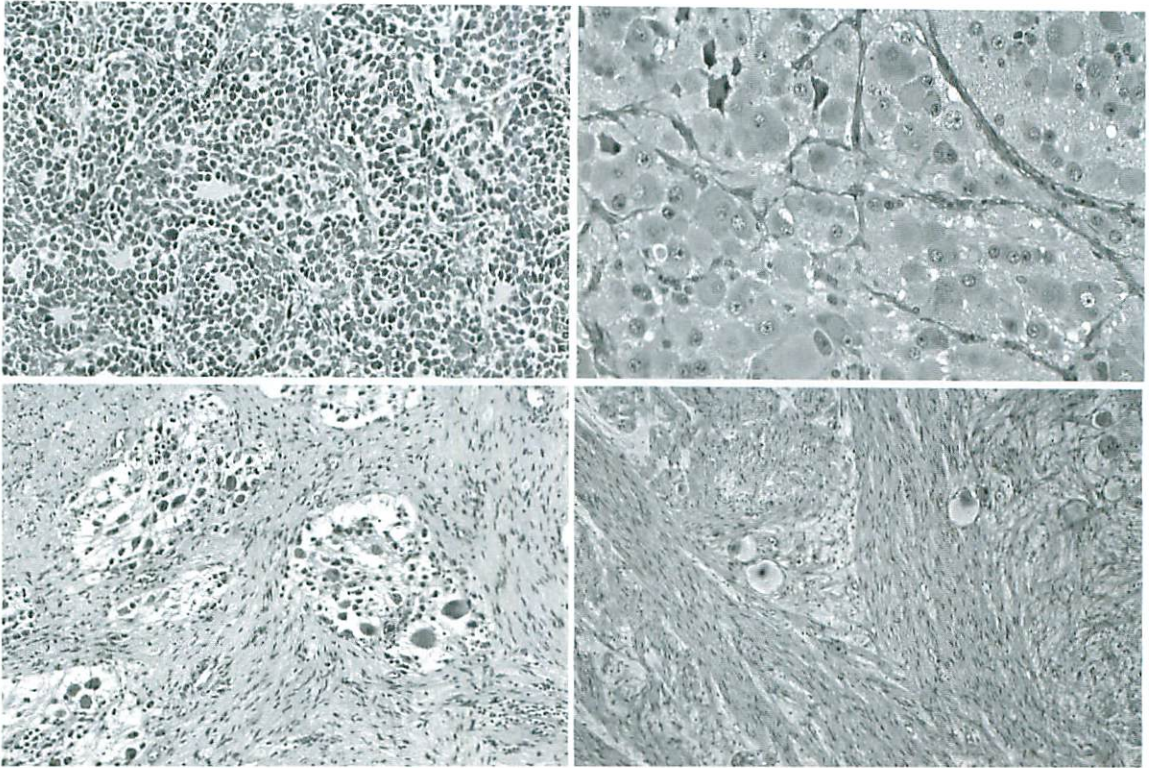


Fig.1 Tumors in the FH group fall within a conceptual framework of age-appropriate maturational sequence from poorly differentiated NBL (<18 months of age at diagnosis) (a) to differentiating NBL (<60 months of age at diagnosis) (b) to GNB intermixed subtype (c) to GN (d).

年無病生存率は $90 \pm 1\%$ 、5年生存率は $97 \pm 1\%$ と Unfavorable Histology (UH) 群 (5年無病生存率 $39 \pm 3\%$ 、5年生存率 $48 \pm 3\%$) に比較して格段に予後良好である⁸⁾。FH群には、自然退縮するものや分化・成熟していくものがあるが、後者の場合、化学療法に反応せずかえって腫瘍が再増大する症例もみられる⁹⁾。治療効果の判定や治療方針の決定にあたってはFH群の生物学的特性を十分に理解することが重要である。

予後不良群(UH群)

この群は、組織学的には、分化・成熟傾向が全く認められないNBL, undifferentiated subtype (undifferentiated NBL) および年齢相当の分化・成熟を示さないNBLが含まれ、MYCN増幅腫瘍とMYCN非増幅腫瘍とに大別される。

Undifferentiated NBLはNBLの約1~2%を占める稀な腫瘍で、光学顕微鏡では神経節細胞への分

化・成熟傾向や神経細線維が全く認められないため、H&E染色のみでは病理診断が不可能である。Tyrosine hydroxylaseやsynaptophysinなどの免疫組織化学染色が陽性になることから、Ewing肉腫など、他の小円形細胞腫瘍と鑑別される。大部分はMYCN遺伝子の増幅が認められ、明瞭な核小体がみられる (Fig.2)。

MYCN増幅腫瘍は、MYCN増幅により、TrkAの発現低下による細胞分化の停止、細胞増殖の促進とアポトーシスの増加が起こるため、Fig.3に示すような特徴的な組織像を呈する^{5,10)}。細胞増殖の促進とアポトーシスの増加は、核分裂像や核崩壊像の増加をきたし、high mitosis-karyorrhexis index (MKI) を呈する。DNA indexはnear-diploidを示す。UH群MYCN増幅腫瘍における5年無病生存率は $25 \pm 5\%$ 、5年生存率は $29 \pm 5\%$ で、UH群MYCN非増幅腫瘍 (5年無病生存率 $46 \pm 4\%$ 、5年生存率は $57 \pm 4\%$) に比較し、予後不良である⁸⁾。

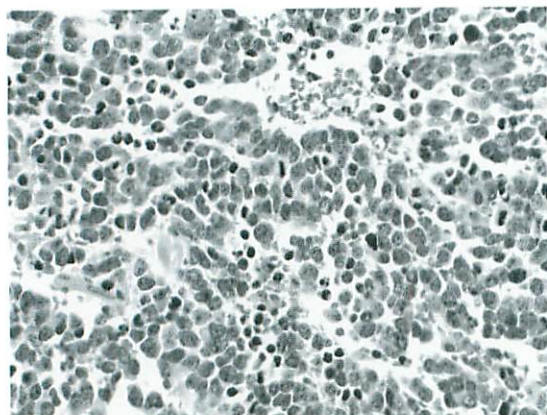


Fig.2 Left abdominal tumor, NBL undifferentiated subtype with a high MKI, diagnosed at 1 years and 11 months of age (Unfavorable Histology).

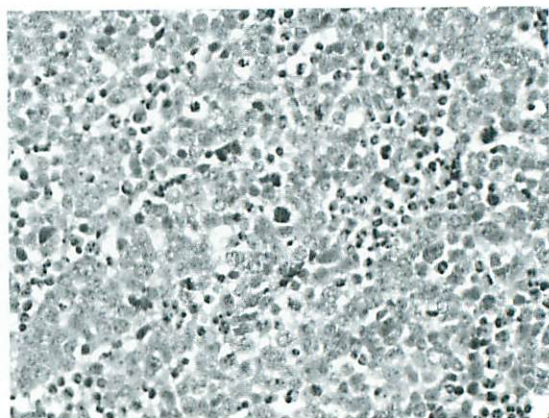


Fig.3 Left abdominal tumor, NBL poorly differentiated subtype with a high MKI, diagnosed at 2 years and 4 months of age (Unfavorable Histology).

UH 群の約2/3はMYCN非増幅腫瘍であり、組織学的に年齢相当の分化・成熟を示さない腫瘍であるが、生物学的特性は十分に解明されていない。TrkA発現は高いものから低いものまでさまざまであるが、TrkAの発現が高くて組織学的には年齢相当の分化・成熟が認められない⁶⁾。最近、MYCN非増幅腫瘍においてunbalanced 11q LOH (unb 11qLOH) および1p36LOHが独立した予後不良因子であることが報告された¹¹⁾。unb 11q LOHを示す腫瘍では、大型の多形性の強い腫瘍細胞が約70%の症例で観察されるという報告がある¹²⁾。unb 11q LOHを示す腫瘍はUH群MYCN非増幅腫瘍の40%程度にすぎず、この群における分子生物学的予後因子は未だ確定していない¹²⁾。

Ganglioneuroblastoma, nodular subtype (GNBn)の特殊性

GNBnは複数のクローン成分から構成される composite tumorで、肉眼的には暗赤色の出血を伴うNBLの結節が、白色調のGNB, intermixed subtypeあるいはGNの中に認められる。GNBnの中のNBL成分を通常のNBLと同様に、年齢、分化・成熟度、MKIを指標として分類することにより、GNBnは予後良好なFavorable subsetと予後不良なUnfavorable subsetに分けられる³⁾。Favorable subsetの2つの成分(NBLとGNB, intermixed subtypeあるいはGN)は、組織像は異なるものの、

どちらも年齢相応の分化・成熟をしていくFH群と同じ生物学的特性をもつ。一方、Unfavorable subsetのGNBnにおいては、GNB, intermixed subtypeあるいはGNの成分はFH群と同様のnon-aggressive cloneであるが、NBL成分はUH群で、aggressive cloneである。原発巣におけるGNB, intermixed subtypeあるいはGNの成分とNBL成分の占める割合はさまざまで、non-aggressive cloneであるGNB, intermixed subtypeあるいはGNの成分が殆どを占める場合には、生検の際にサンプリングエラーのため、正確な組織学的分類や生物学的特性(MYCN増幅など)が判定できないことがある。例えばstage4症例で、原発巣の部分切除または生検による組織がすべてGNB, intermixed subtypeあるいはGNの像を示す場合には、GNBnが疑われるので、転移巣(骨髄など)にaggressive cloneであるNBLの成分がないかどうかの組織学的検索が必要となる。

終わりに

神経芽腫群腫瘍は、腫瘍の持つさまざまな分子生物学的性格を現す表現型として、病理組織像を解析、評価できる最も優れたモデルである。FH群とMYCN遺伝子増幅UH群腫瘍については、組織像の意味する分子生物学的特徴がほぼ解明されたが、MYCN遺伝子の増幅していないUH群については、未だ不明である。最近、Genomic DNA

profilingによる新しい予後分類が提唱されている¹³⁾が、今後は、網羅的なゲノム解析に基づいた神経芽腫群腫瘍の分類に応じた、その表現型としての病理組織像の評価が課題となってくるであろう。

●文献

- 1) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al : The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). *Cancer* 1999 ; 86 : 364-372.
- 2) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al : Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors : recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999 ; 86 : 349-363.
- 3) Peuchmaur M, d'Amore ESG, Joshi VV, et al : Revision of international neuroblastoma pathology classification : confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2003 ; 98 : 2274-2281.
- 4) Ambros IM, Zellner A, Roald B, et al : Role of ploidy chromosome 1p, and schwann cells in the maturation of neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1505-1511.
- 5) Goto S, Umehara S, Gerbing RB, et al : Histopathology and MYCN status in peripheral neuroblastic tumors : a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001 ; 92 : 2699-2708.
- 6) Shimada H, Nakagawa A, Julius P, et al : TrkA expression in peripheral neuroblastic tumors. *Cancer* 2004 ; 101 : 1873-1881.
- 7) Iwanaka T, Yamamoto K, Ogawa Y, et al : Maturation of mass-screened localized adrenal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2001 ; 36 : 1633-1636.
- 8) 佐野秀樹, London WB, Cohn SL, et al : 神経芽腫群腫瘍における MYCN 遺伝子検索と国際病理分類 (INPC) の予後予測効果 : 北米グループスタディの経験. *小児がん* 2007 ; 44 : 1-8.
- 9) 前田尚子, 中川温子, 瀧本哲也, 他 : 神経節腫に分化したのち再増大をきたした stage IV A 乳児神経芽腫の1例. *小児がん* 2005 ; 42 : 238-243.
- 10) Shimada H, Stram DO, Chatten J, et al : Identification of subsets of neuroblastoma combined histopathologic and N-myc analysis. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 1470-1476.
- 11) Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al : Chromosome 1p and 11q Deletions and Outcome in Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2243-2253.
- 12) Berrebi D, Peuchmaur M, Okamatsu C, et al : Chromosomal Alterations (unb11pLOH and 1pLOH) and histologic changes in peripheral neuroblastic tumors. *Proceedings Advances in Neuroblastoma Research* 2006.
- 13) Tomioka N, Oba S, Ohira M, et al : Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene* 2008 ; 27 : 441-449.