

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions

Christopher C. Porter¹, Todd E. Druley², Ayelet Erez³, Roland P. Kuiper⁴, Kenan Onel⁵, Joshua D. Schiffman⁶, Kami Wolfe Schneider⁷, Sarah R. Scollon⁸, Hamish S. Scott⁹, Louise C. Strong¹⁰, Michael F. Walsh¹¹, and Kim E. Nichols¹²



Review Work

聖路加国際病院小児科
平林真介、真部淳

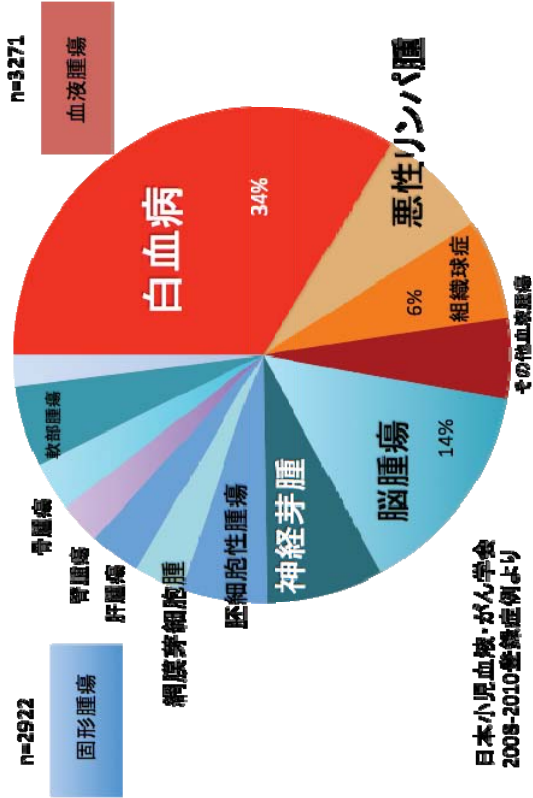
Table 1. Syndromes predisposing to childhood-onset acute leukemia or BMF/MDS

Gene (Syndrome)	Inheritance	Hematopoietic malignancies (OMIM#)	Associated manifestations
TP53 (Li-Fraumeni)	AD (151623)	Low hypodiploid B-ALL (MDS)/AML	High risk of other cancers (9)
PAX5 (susceptibility to ALL 3)	AD (615545)	B-ALL	
CEBPA (CEBPA-associated predisposition to AML)	AD (601626)	AML	
ETV6 (thrombocytopenia, type 5)	AD (616216)	B-ALL (MDS, AML, MM)	Thrombocytopenia
RUNX1 (FPD/AMM)	AD (601399)	AML (T-ALL)	Thrombocytopenia
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (mismatch repair cancer syndrome)	AR (276300)	NHL (T-ALL, B-ALL, AML)	Parents at risk for colon cancer (10)
Down syndrome/trisomy 21	Sporadic (190685)	ALL, AML	Multisystem
BLM (Bloom syndrome)	AR (210900)	NHL (AML, MDS, ALL)	Short stature, photosensitivity, immunodeficiency, other cancers (11)
NBN (Nijmegen breakage syndrome)	AR (251260)	NHL (T-ALL)	Cerebellar ataxia, skeletal abnormalities, immunodeficiency, other cancers (11)
ATM (ataxia-telangiectasia)	AR (208900)	T-ALL (NHL, HL, AML)	Cerebellar ataxia, immunodeficiency, ocular telangiectasias (11)
NFI, PTPN17, CBL, others (RAS-activating syndromes)	AD (162200, 163950, 615563)	JMML (MPPN, AML, MDS)	Cafe au lait spots, Lisch nodules, neurofibromas, schwannomas, brain tumors (NF); dysmorphic facies, congenital heart anomalies, short stature, cryptorchidism (PTPN17, ref. 8)
FANCA-E, BRCA, RADS1D, others (Fanconi anemia)	AD, AR, XLR (607139, 613899)	AML (MDS, ALL)	Short stature, skeletal anomalies, other malformations, head and neck cancer, BMF (11)
TERT, TERC, DKC1, others (Oylerkarosis congenita)	AD, AR, XLR (305000)	AML (MDS) ^a	Nail dystrophy, lacy skin pigmentation, oral leukoplakia, BMF
ELANE, HAXI, others (severe congenital neutropenia)	AD, AR, XLR (202700, 605998)	AML (MDS)	pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, head and neck cancer (11)
RPS19, RPL7, others (Diamond-Blackfan anemia)	AD, AR (603474)	MDS (AML) ^b	Neutropenia, recurrent infections, neurocognitive abnormalities
SBDS (Shwachman-Diamond syndrome)	AR (260400)	MDS (AML)	Macrocytic anemia, short stature, congenital anomalies
GATA2	AD (601626, 614172)	MDS (AML)	Short stature, pancreatic insufficiency, BHF
Monosomy 7	AR (252270)	MDS (AML)	Immunodeficiency, lymphedema, deafness, hypertelorism, hydrocele, other congenital anomalies
SAMD9 (MIRAGE syndrome)	AD (617053)	MDS	Adrenal hypoplasia, severe infections, developmental delay, chronic diarrhea, thrombocytopenia, anemia
SAMD9L (ataxia-pancytopenia syndrome)	AD (159550)	MDS, AML	Ataxia, BHF

成人の造血器腫瘍
ANKRD26
DDX41

Introduction

日本の小児がん(新患)

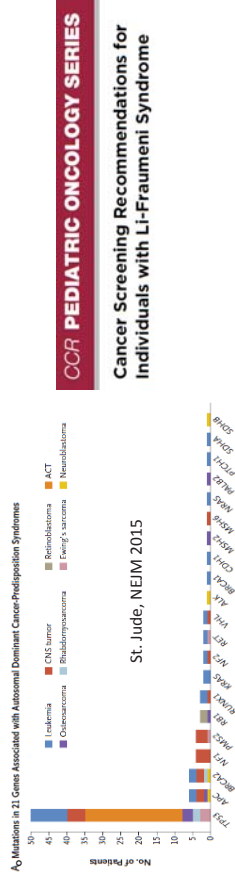


The Leukemia Predisposition Syndromes

- ① Syndromes in which leukemia occurs among a spectrum of other cancers
- ② Syndromes in which leukemia is the primary malignant manifestation
- ③ Leukemia predisposition syndromes with associated thrombocytopenia
- ④ Recently described leukemia predisposition syndromes

①-1 Li-Fraumeni Syndrome (LFS)

- Autosomal dominant cancer : germline TP53 mutation LFSにおけるがんのうち、白血病は3-5%を占める。
- Low- hypodiploid ALL (染色体32 ~ 39本) 40%がgermline TP53 mutationを持つ(Holmfeldt et al, Nat Genet. 2013)。予後不良なためHSCTが推奨、特に微小残存病変がある場合。
- 血縁者でdonorを選ぶ場合にはfamilial TP53 mutationがないことを確認する。
- 移植前の治療として、total body irradiationを行うことは避ける。
- トロンボプロトコールなどのサーベイランスが推奨、その意義は定まっていない



CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES
Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome

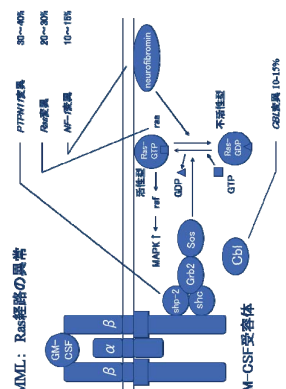
①-2 Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD)

- autosomal recessiveの遺伝形式。ミスマッチ修復機構の欠損でMLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAMの2対立遺伝子の変異による。これらの遺伝子のヘテロ接合変異はLynch syndromeを招く。
- 脳, 消化管, 肝臓がんのリスクが高い。1/3がリンパ腫・白血病を発症、診断時の中央値は6歳 (range, 0.4–30 years)。Non-Hodgkin Lymphomas (NHL) (主にT-cell origin)の発症率が最も高い
- 非CMMRD患者と同様に治療への耐用性はあるものの再発や二次がんが発症しやすい。いくつかサーベイランスについて報告はあるが白血病に重点は置かれていない。

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES
Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood

①-3 RAS activation syndromes (neurofibromatosis 1, Noonan syndrome, Noonan-like CBL syndrome)

- RAS経路の活性化により白血病、特にjuvenile myelomonocytic leukemia (JMML)のリスクが上昇。
- NF1は、脳腫瘍・末梢神経鞘腫、横紋筋肉腫、ALL、AML、JMMLは通常の200倍もリスクが高い。
- Noonan症候群は、germline PTPN11やKRASに変異による。10%で幼少期にJMML様病態をとるが自然治癒。PTPN11, SOS1に変異では、B-ALL (ほとんどhyperdiploidy)のリスクを上げる。
- CBL症候群は、JMML様病態やJMMLのリスクを上げる。
- NF1とNoonan症候群で症状なければ白血病のサーベイランスは行わなくて良い。CBL syndromeに関しては決まったガイドラインはない。



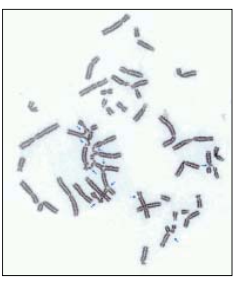
CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES
Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES
Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk

①-4 Fanconi anemia

- DNA損傷修復の欠陥で染色体脆弱性をもつ。骨髄機能不全とがん化が特徴。DNA修復に関わる19の原因遺伝子。2対立遺伝子の変異による。
- ほとんどの症例で先天的な形態異常あり (低身長・親指の異常・カフエオレ班など)。
- 骨髄機能不全はほとんどの症例で幼年期に発症する
- 固形腫瘍・白血病の極めて高いリスク。固形腫瘍は頭頸部の扁平上皮癌が多い (600倍のリスクで通常は成人以降)。白血病の80%はAML。
- ガイドラインで、末梢血検査・骨髄検査を含む定期的なスクリーニングを推奨。

現在は21原因遺伝子
FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL (BRIP1), FANCL (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCO (XPF), FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1), FANCT (UBE2T), FANCU (XRCC2), FANCV (REV7)



CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES
Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders

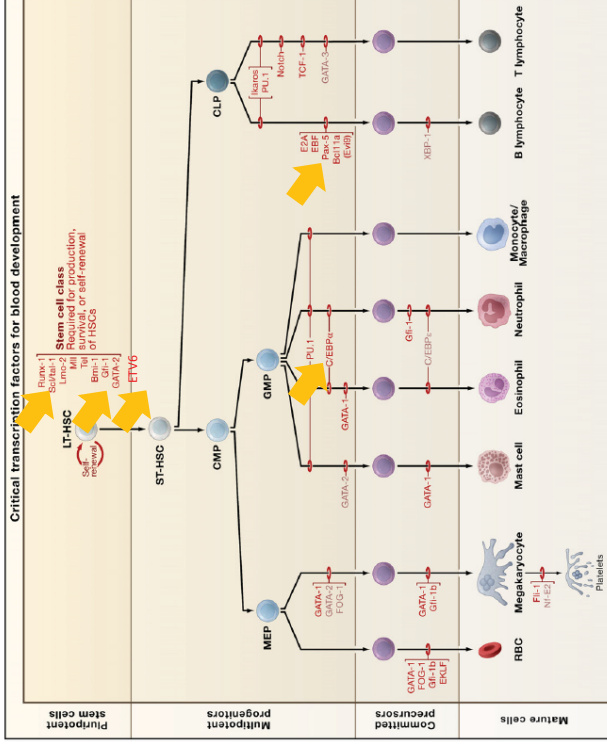
The Leukemia Predisposition Syndromes

- ① Syndromes in which leukemia occurs among a spectrum of other cancers
- ② Syndromes in which leukemia is the primary malignant manifestation PAX5, GATA2, CEBPA, (DDX41)
- ③ Leukemia predisposition syndromes with associated thrombocytopenia ETV6, RUNX1, (ANKRD26)
- ④ Recently described leukemia predisposition syndromes

②-1 Susceptibility to ALL 3

- PAX5はB細胞の分化に重要な転写因子。そのgermline PAX5 mutationが、precursor B-ALLのリスクを増加させる。2013年からこれまで3家系報告され、autosomal dominantの遺伝形式をとる。
- isochromosomeなどにより白血病患者ではisochromosomeなどでwild typeのPAX5のalleleは消失する。
- 白血病患者のほとんどは幼少期に診断される。10歳を超えると進行する白血病のリスクは減少する可能性あり。
- 推奨されるサーベイランスはまだない。

Shah et al. Nat Genet. 2013
Auer et al. Leukemia 2014



Orkin et al, Cell, 2008

②-2 GATA2-associated predisposition to MDS/AML

- autosomal dominantの遺伝形式。症状のないものから、単球、B細胞、NK細胞、樹状細胞の欠損を伴いMDSを発症するもの、リンパ管浮腫や難聴を有しMDSを発症するものがあり。
- DNA結合に必要なC-terminal zinc finger domain (ZF2)を破壊するような変異が生じる。

Leukemic progress

Karyotypes:

- monosomy 7, der(1;7)
- trisomy 8
- normal

Somatic mutations:

- ASXL1, SETBP1, STAG2

~10 years

~20 years

Birth

GATA2 mutation-negative donorからの造血移植

Cellular deficiencies: BMF(RCC), B, NK, DC, CD4+, monocytes, macrophages

Cellularity & CBC normal, no infections

AML, adult MDS, CMML, MPN

Shah et al. Nat Genet. 2011
Spinner et al. Blood 2011
Dickinson et al. Blood 2011
Ostergaard et al. Nat Genet. 2011
Wlodarski et al. Blood 2016

②-3 CEBPA-associated predisposition to AML

・骨髄前駆細胞から顆粒細胞に分化するのに関連する転写因子をencodeするCEBPAの germline mutationによる。autosomal dominantの遺伝形式。

- ・ germline CEBPA mutationsのある45%の症例で30代でAMLを発症する。全てのAMLのうち5~14%でmonoallelic or biallelic somatic CEBPA mutationsが白血病細胞に生じている。
- ・ Germline mutationsは遺伝子末端 5'に影響してframeshiftを起こす。一方、AMLに発展する過程では、CEBPA alleleの3'末端に影響するsomatic mutationsによる。
- ・ 治療耐性があり、長期間の寛解も得られるが、異なったsomatic 3' CEBPA mutationsを持った白血病細胞の再発をする。
- ・ germline CEBPA mutation carrierには allo-HSCTが提唱されるが、長期的な寛解が得られる化学療法のみでよいという選択肢も同時に推奨されている。

Smith et al. NEJM 2004

③-2 FPD/AMM

- ・ RUNX1は造血に関わる転写因子。そのgermline mutationは、1999年に FPD/AMLの家系から同定。autosomal dominantの遺伝形式をとる。
- ・ 40%以上がMDS/AMLに至り、発症年齢は6-76歳、mean 33歳と報告されている。RUNX1の変異または欠失により、ドミナントネガティブまたはハプロ不全を来たすが、前者がより白血病発症に関与する。
- ・ AML発症には、二次的なsomatic mutationの獲得が関連するとの報告され、種々の遺伝子異常があるが、最近ではCDC25Cの体細胞変異が53%に同定された。

Song et al. Nat Genet. 1999
Yoshimi et al. Nat Commun 2014

③-1 Thrombocytopenia, type 5

- ・ transcription factor ETV6をencodeする遺伝子のgermline mutations。血小板減少と大型赤血球を伴う。autosomal dominantの遺伝形式。
- ・ 血小板減少の程度はさまざまで、重度ではない。
- ・ 骨髄は低形成・低分葉巨核球が見られる。
- ・ 1/4のETV6 mutation carriersが急性白血病/MDSを発症
- ・ B-cell precursor phenotypeのALL症例が多い。4000例のsporadic B-ALL症例で約1%が germline ETV6 variants だった。

・頻度は低いが成人の結腸直腸癌のリスクを上昇させることも最近報告されている。

Zhang et al. Nat Genet. 2015
Noetzi et al. Nat Genet. 2015
Moriyama et al. Lancet Oncol. 2015

The Leukemia Predisposition Syndromes

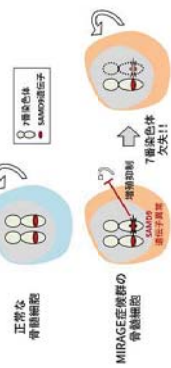
- ① Syndromes in which leukemia occurs among a spectrum of other cancers
- ② Syndromes in which leukemia is the primary malignant manifestation
- ③ Leukemia predisposition syndromes with associated thrombocytopenia

④ Recently described leukemia predisposition syndromes

④ Ataxia-pancytopenia syndrome (APS) and Myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, and enteropathy (MIRAGE) syndrome

- gain of functionに関わる SAMD9L, SAMD9 (染色体7q21.2に存在)の変異で生じる。
- monosomy 7との関連が指摘され、MDS/BMFへ進行している間に変異したSAMD9L, SAMD9のヘテロ接合性の消失が考えられている。
- APSは以前から進行性運動失調、骨髄機能不全、AMLで指摘されていた。SAMD9Lのgermline heterozygous ミスセンス変異が明らかになった。

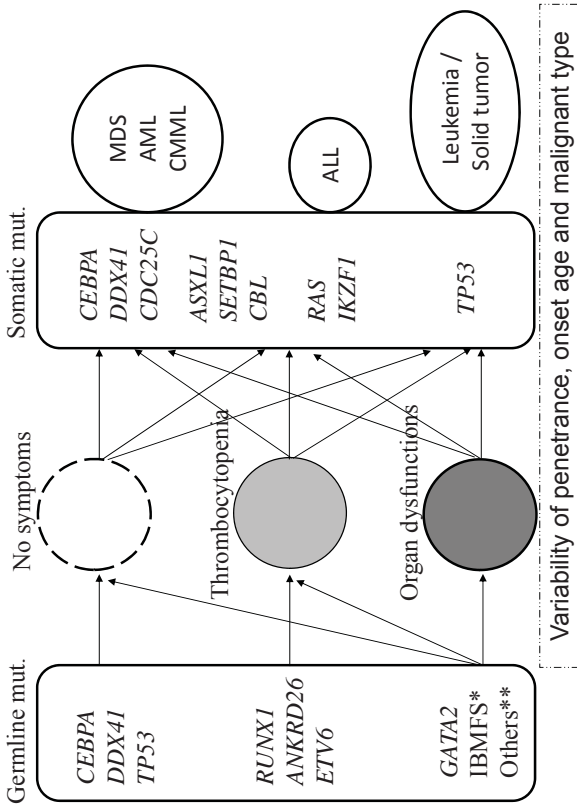
MIRAGE症候群はSAMD9変異があり、副腎低形成、重度感染症、発達遅滞、慢性下痢、肺機能障害、血小板減少、貧血を呈し、monosomy7を有するMDSを発症す；



Chen et al. AJHG 2016
Narumi et al. Nat Genet. 2016

Considerations Regarding Surveillance for Leukemia and/or MDS

- 固形がんでは手術侵襲を少なくする、他の治療を減らすことが出来るなどの点からサーベイランスは効果があるものと認知されている。造血器腫瘍でも同様の場合がある。
- 急激に発症するNHL, ALLなどではサーベイランスが早期発見や治療効果の向上、その他の医療的利益の向上に繋がったという証拠に乏しい。
- 数ヶ月・数年をかけて徐々に進行していくようなAML, MDS, BMFでは幼少期に進行する血球減少や骨髄形成不全、特異的な造血異常などを早期に検出できる可能性あり。
- GATA2関連 MDS/AML, FA, SDS, SCNなどでは、白血病化する前にallo-HSCTを受けることで、強力な化学療法に伴う感染、治療死、再発などを防ぐことも出来る。
- FA, DC, SDS, DBAではコンセンサスガイドラインが刊行されている。



* Inherited bone marrow failure syndromes
** Cancer Predisposition syndromes

Surveillance Recommendations

At diagnosis	At follow-up*
<p>Genetic counselling/testing of patient and other family members</p> <p>Medical history</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review recurrence risks • Discuss reproductive and family planning for children reaching adolescence or adulthood <p>Family history</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review and document family planning for children reaching adolescence or adulthood • Review and document types of cancer and leukemia, ages at cancer or leukemia onset • Include history of antecedent cytopenias and/or bleeding <p>Physical examinations, symptoms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other symptoms specific findings, including signs of solid tumors <p>CBC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manual differential • Reticulocyte count • Hemoglobin electrophoresis <p>Bone marrow evaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspirate and biopsy • Morphology • Cytogenetics <p>Physical/family education about signs and symptoms of cancer, including HSCT consultation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider HLA typing and genetic testing of potential familial donors <p>Discuss enrollment in registries or other research studies</p>	<p>Patient counselling and education</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review recurrence risks • Discuss reproductive and family planning for children reaching adolescence or adulthood • Review leukemia signs and symptoms • Discuss advances in the field <p>Interval medical history</p> <p>Update family history</p> <ul style="list-style-type: none"> • Document types of cancer and leukemia, ages at cancer or leukemia onset <p>Physical examination</p> <p>Bone marrow evaluation†</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morphology • Cytogenetics <p>Discuss enrollment in registries or other research studies</p>

1. Referral to centers with expertise in hereditary hematologic malignancies
2. Education about the signs and symptoms of leukemia
3. Consultation with a transplant specialist
4. Surveillance testing
 - (i) CBC
 - (ii) Bone marrow aspiration and biopsy with cytogenetic analysis

1. Referral to centers with expertise in hereditary hematologic malignancies

- ・白血病患者について詳しい専門家とコンタクトをとることが重要。
- ・患者本人と家族が、病気の病態や原因、受けるべき検査情報などを適切に提示を受け、選択することが出来る。
- ・白血病患者を持つことで向き合うことになる社会的・倫理的な問題とどう向き合っていくのかを提示・援助することが出来る。
- ・受診をするたびに、臨床的な変化や家族歴などを経時的に評価することが重要である。

2. Education about the signs and symptoms of leukemia

- ・白血病やMDSの症状（慢性疲労・貧血・点状出血・発熱・肝脾腫・リンパ節腫脹など）について事前に知らせておくことで、早期の受診・検査に繋がる。

3. Consultation with a transplant specialist

- ・MDSやBMFでは、allo-HSCTが治療になりうることを認識し、診断確定後、早期に移植専門家と議論することが大事。本人、家族のHLA検査を進める。
- ・家族・親戚がドナー候補となる場合は、ドナーにも疾患の遺伝子検査が必要となり、十分なカウンセリングが必要。
- ・白血病患者をもつ未発症患者に先制allo-HSCTを行うことの意義は、また明らかとなっていない。

4. Surveillance testing

- (i) 末梢血（芽球、異形成、血小板数、MCV）
 - ・ALL、NHLのスクリーニングとしては、末梢血検査の頻度は定まっている。低リスクであれば、有症状の時が良い。
 - ・MDS,AMLのスクリーニングとしては、ファンコニ貧血など高リスクでは、3~4か月おき。その他の場合でも3~4か月おきに行い、安定していれば6~12か月おきに行う。
 - 1~2系統で血球減少を認めたら2.3週間おき、さらに増悪や2,3系統での異常があったら、骨髓穿刺・生検を考慮する。
- (ii) 骨髓検査と細胞遺伝学的検査（細胞密度、異形成、芽球、核型、somatic mutationsの検出）
 - ・ALL, NHLの高リスク群患者では定期的なフォローは必要ない。
 - ・BMF, MDS, AMLの高リスク群患者では定期的に行われるべき。異常があれば、HSCTを考慮する。

Conclusions

- ・白血病への遺伝性素因を持つ患者のサーベイランスについてのデータは、現状では小規模なものに留まっている。今後、アップデートが必要である。
- ・クローン造血や体細胞変異の獲得について理解が深まれば、サーベイランスの指標となり、今後のプロトコールに組み込まれていくだろう。
- ・研究ネットワーク・登録システムの充実が、今後の発展につながる。