

H29年度厚労科研補助金がん政策研究事業
「がんゲノム医療提供体制の整備に資する研究」
「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療実装のための研究班」
第2回班会議 2017.10.29

Gorlin 症候群 (基底細胞母斑症候群)

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

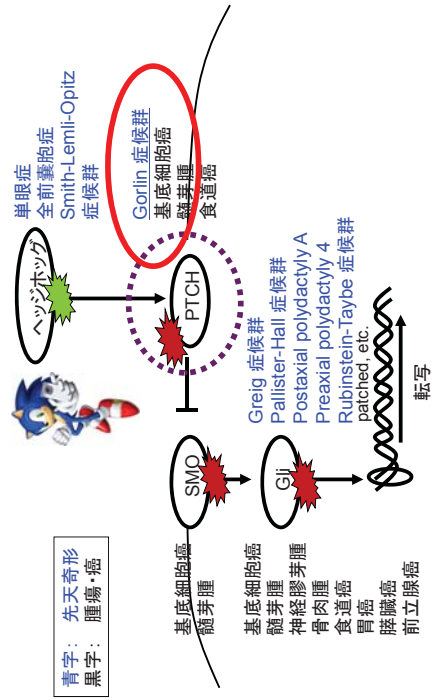
Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome

William D. Foulkes¹, Junne Kamihara², D. Gareth R. Evans³, Laurence Brugières⁴, Franck Bourdeaut⁵, Jan J. Molenaar⁶, Michael F. Walsh⁷, Garrett M. Brodeur⁸, and Lisa Diller²

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

藤井克則

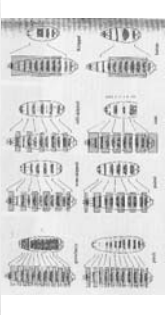
ヘッジホッグとヒト疾患との関係



ヘッジホッグとは何か？

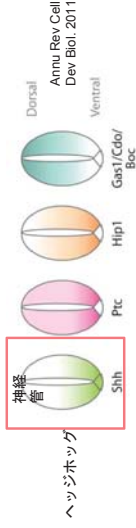


Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*
Christian Nüsslein-Volhard & Eric Wieschaus



Nature 287: 795-801, 1980

1995年ノーベル医学生理学賞
シヨウジョウウバエの紫外線照射実験において生じたギザギザ胚の原因タンパクをヘッジホッグと命名した。神経管腹側に発現し分化誘導する。



Gorlin 症候群 (GS)
(MIM#109400: 母斑基底細胞癌症候群:NBCCCS)

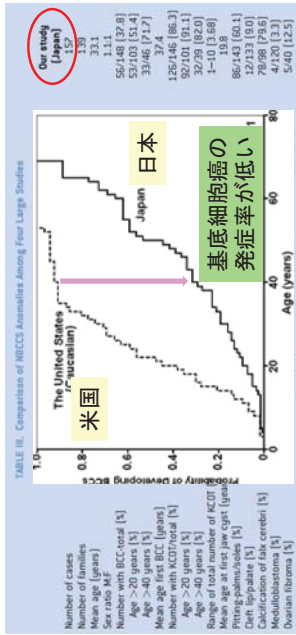
1960年Gorlinらによって報告された神経皮膚症候群。形態異常と高発癌性を示す常染色体優性遺伝疾患であり、母斑基底細胞癌症候群とも呼ばれる。
形態異常として、基底細胞母斑、手掌小陥凹、顎骨内嚢胞、大脳鎌石灰化、肋骨異常等呈し、加齢ともに髄芽腫、卵巣線維腫、基底細胞癌を生じることが特徴である。本疾患の責任遺伝子はPTCHでヘッジホッグの受容体をコードする。



Gorlin症候群の本邦疫学調査



Nationwide Survey of Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome in Japan Revealing the Low Frequency of Basal Cell Carcinoma



CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome

William D. Foulkes¹, Junne Kamihara², D. Gareth R. Evans³, Laurence Brugieres⁴, Franck Bourdeaut⁵, Jan J. Molenaar⁶, Michael F. Walsh⁷, Garrett M. Brodeur⁸, and Lisa Diller²

Clin Cancer Res;23:e62-7

Gorlin症候群の高発癌性に関して従来報告をもとに臨床面からのRecommendationになっている

PTCH1変異の場合

- * 1歳まで：心臓エコー検査（心臓線維腫）
 - * 8歳から：顎骨レントゲン検査（歯原性腫瘍：12-18か月毎）
 - * 10歳まで：皮膚科検査（基底細胞がん：年1回）
- 髄芽腫のリスクは低い
- ①神経学的異常、②頭囲拡大、③通常見られない症状があれば、画像検査を行う。
- * 髄芽腫が発生した場合
放射線誘発性皮膚癌の合併があるため、放射線量を控えた治療を考慮する。

Table 1. Gorlin syndrome surveillance recommendations

PTCH1 mutation carriers

Basal cell carcinoma screening annually by age 10, with increased frequency after first basal cell carcinoma observed

Baseline echocardiogram in infancy, dental exams with jaw X-ray every 12 to 18 months beginning at age 8, and an ovarian ultrasound by age 18

Low risk of medulloblastoma: no radiographic screening unless concerning neurologic exam, head circumference change, or other unusual signs or symptoms

If medulloblastoma: radiation-sparing treatment given risk of radiation-induced skin cancers

SUFU mutation carriers

Same as PTCH1 mutation carriers, with the exception of no jaw X-rays, as keratocysts have not been described

Additional medulloblastoma screening: consider every-4-month brain MRI through age 3 and then every-6-month brain MRI until the age of 5^a. Radiation-sparing treatments are again recommended if a brain tumor should occur.

^aData to support optimal frequency and timing of imaging are not currently available.

SUFU変異の場合

基本的にPTCH1変異と同様だが、**顎骨の歯源性腫瘍は報告なく**
顎骨レントゲン検査は推奨されない。

- * 1歳まで：心臓エコー検査（心臓線維腫）
- * 10歳までに：皮膚科検査（基底細胞がん：年1回）

髄芽腫のリスクは高い

- * 3歳まで：4か月ごと脳MRI検査
- * 5歳まで：年1回ごと脳MRI検査
- * 髄芽腫が発生した場合

放射線誘発性皮膚癌の合併があるため、放射線量を控えた治療を考慮する。

結論

- * 概念：Gorlin症候群は常染色体優性高発癌性遺伝疾患
- * 臨床：幼児期の**髄芽腫**（発症率5%：3歳までに発生）と

基底細胞がんを特徴とする。

- * 原因：**PTCH1**ないし**SUFU**変異
SUFU変異ではより高率に髄芽腫を発症

* 提案：

- (1) 髄芽腫：**SUFU**変異では**1歳までに脳MRIを撮影**
- (2) 基底細胞がん：
 - ① **皮膚科定期診察**
 - ② **日光遮断**が望ましい。

「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療実装のための研究班」第3回熊本班・班会議.平成30年2月24日 AP品川

Foulkes et al: Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome (RTPS) Clin. Cancer Res. 2017;23:e62

埼玉県立がんセンター血液内科/臨床腫瘍研究所
金子安比古

悪性ラブドイド腫瘍 Malignant rhabdoid tumor, MRT

発生部位は、中枢神経 72%、腎 16%、軟部組織 12% (Eaton et al, PBC, 2010) 腎に発生すると Rhabdoid tumor of the kidney (RTK) 脳に発生すると Atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RTs) と呼ばれる

小児腎腫瘍の2-7%を占める、全生存率は25%で難治性小児がん国内年間発生数は中枢神経系が約20例、中枢神経以外が約15例

胚細胞変異が35%を占める.RTPS1/2:小児MRT, 成人Schwannomatosis

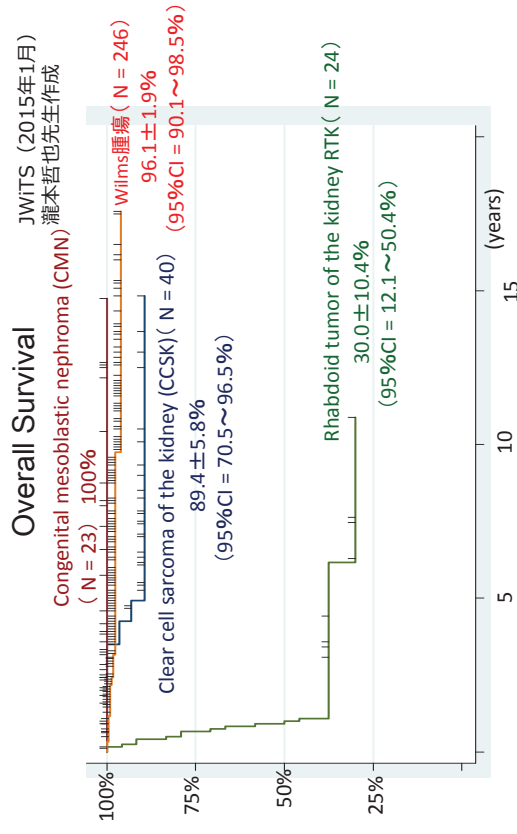
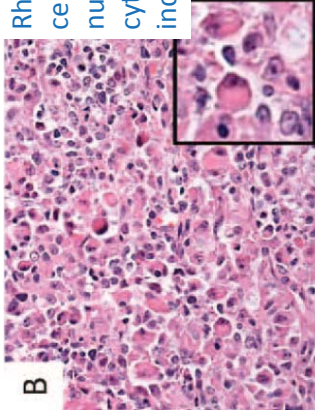
12カ月未満の軟部腫瘍の14%を占める。乳児腎腫瘍では18%を占めるが、小児腎腫瘍(1-14歳)における比率は2%に下がる。AT/RTsの頻度は他部位の腫瘍より高く、7歳以下の脳腫瘍の6-7%を占める。

原因遺伝子はクロマチン・リモデリングに関わるSMARCB1遺伝子の変異が98%、SMARCA4遺伝子の変異が2%を占める。

Rhabdoid腫瘍発見の歴史

1978年にBeckwith他はWilms腫瘍の中に予後不良な rhabdomyosarcomatoid腫瘍があると提唱した。1981年に Haas他は、rhabdomyoblastsに似た組織像を示す腫瘍を腎芽腫とは独立した概念として提唱した。1995年Rorke他は乳児、小児脳腫瘍を研究し、atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RTs)という疾患を提唱した。1998年Versteegが rhabdoid腫瘍の原因遺伝子としてSMARCB1を単離した。

Rhabdoid phenotype containing rhabdoid cells with eccentric nuclei, prominent nucleoli, and abundant eosinophilic cytoplasm with occasional cytoplasmic inclusions



腎Rhabdoid腫瘍: 他の腎腫瘍の治療成績は改善したが、生存率は30%程度で、現在でも極めて予後不良である。

Atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RTs)患者の予後も不良である

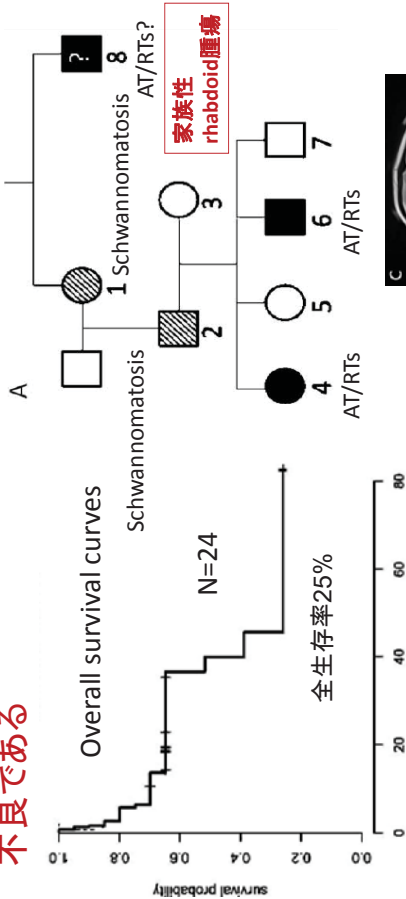
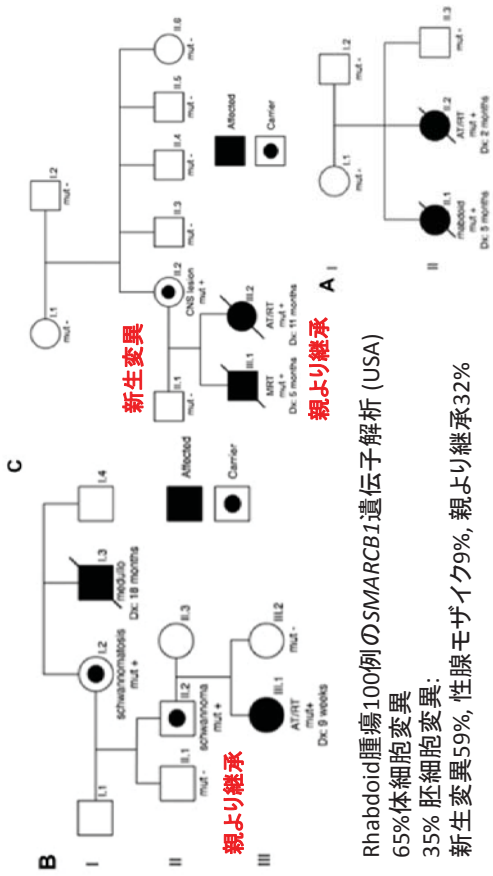


Figure 1. Survival curve (Kaplan-Mayer) of 24 atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) patients treated at our institution between 2002 and 2012 showing 25% survival probability in 5 years.

Sredni, Tomita: Pediatr Dev Pathol 2015

SMARCB1胚細胞遺伝子変異とRhabdoid腫瘍の米国3家系

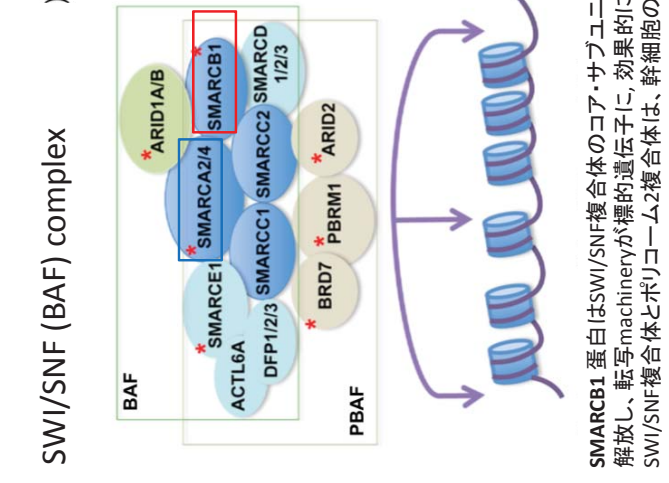


性腺モザイク

Eaton et al. PBC 2010

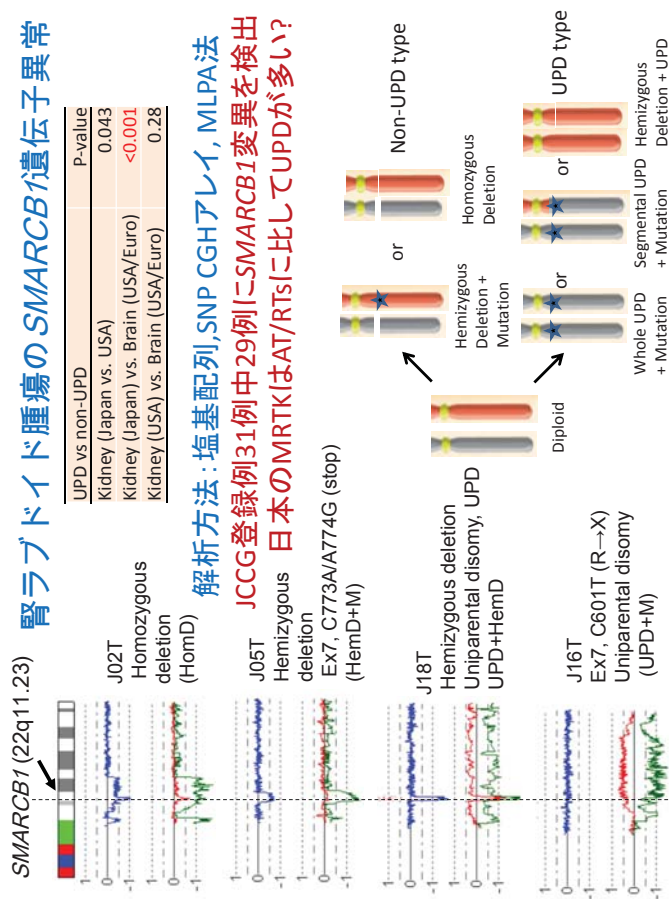
Rhabdoid腫瘍100例のSMARCB1遺伝子解析 (USA)
 65%胚細胞変異
 35%胚細胞変異:
 新生変異59%, 性腺モザイク9%, 親より継承32%

RTPSのSMARCB1変異は、de novo, gonadal mosaicism, inheritedにより患者に発生、継承される。親は schwannomatosis, 子はAT/RTsであることが多い。



SMARCB1 蛋白はSWI/SNF複合体のコア・サブユニットであり、凝縮したクロマチン構造を解放し、転写machineryが標的遺伝子に、効果的に作用できるようにする。
 SWI/SNF複合体とポリコーム2複合体は、幹細胞のprogrammingに関与している。

Subunit	Cancer
ARID1A	Ovarian, hepatocellular, bladder, gastric, endometrial, pancreatic, colon, lung, neuroblastoma, Burkitt lymphoma
ARID1B	Melanoma, neuroblastoma, hepatocellular, pancreatic, liver
PBRM1	Renal cell carcinoma, breast, gastric, pancreatic
ARID2	Melanoma, hepatocellular, pancreatic
SMARCA2	Lung, colon, breast
SMARCA4	Lung, medulloblastoma, SCCOHT, Rhabdoid tumor
SMARCB1	Rhabdoid tumor, familial schwannomatosis
SMARCE1	Spinal meningioma
BRD7	Breast



腎ラブドイド腫瘍のSMARCB1遺伝子異常
 解析方法:塩基配列,SNP CGHアレイ,MLPA法
 JCCG登録例31例中29例にSMARCB1変異を検出
 日本のMRTKはAT/RTsに比してUPDが多い?

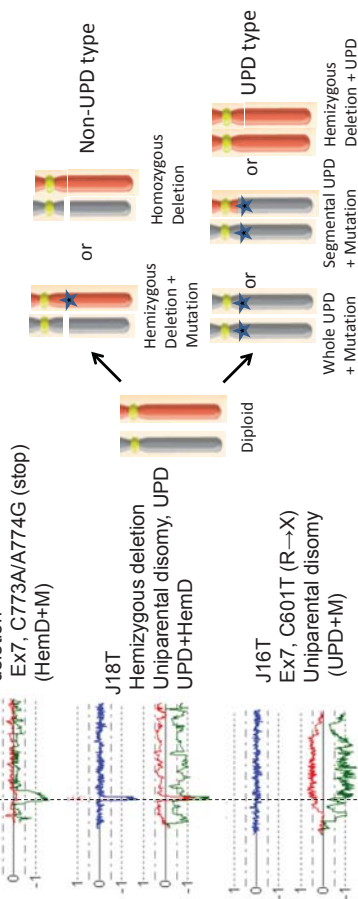


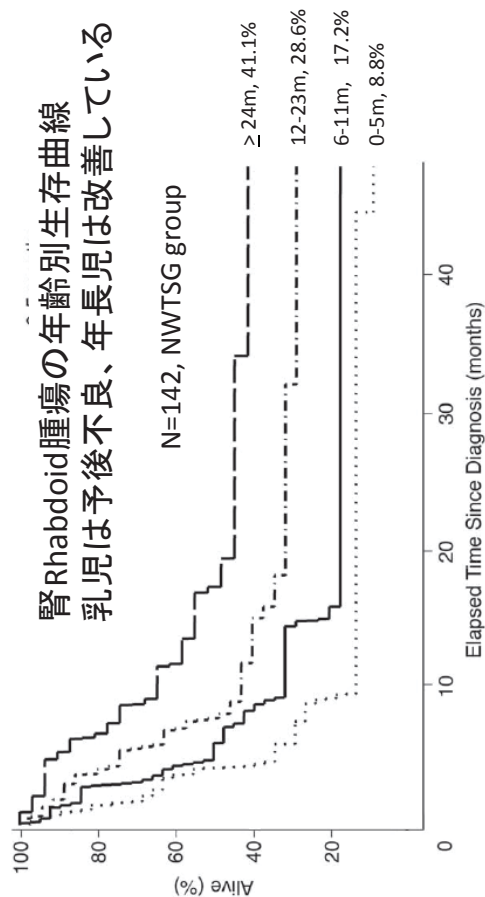
Table 2. Conditions associated with SMARCB1 and SMARCA4 germline mutations Foulkes et al. CCR 2017

SMARCB1 carriers	Mutation type
Rhabdoid tumor	LoF ^a
Schwannomatosis	LoF and missense
Multiple meningiomas	Missense
Nicolaides-Baraitser syndrome	Missense
Coffin-Siris syndrome	Missense
MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor)	LoF
SMARCA4 carriers	Mutation type
MRT (malignant rhabdoid tumor)	LoF
AT/RT (atypical teratoid/rhabdoid tumors)	LoF
SCCOHT (small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type)	LoF
Coffin-Siris syndrome	Missense

Coffin-Siris症候群: 重度の知的障害、成長障害、特徴的な顔貌、手足の第5指の爪及び末節骨の無〜低形成を主徴とする。常染色体優性遺伝形式をとる原因遺伝子として、SMARCB1、SMARCA4、SMARCE1、ARID1A、ARID1B、PHF6、SOX11が報告されている。

Nicolaides-Baraitser症候群: 薄毛、特異的顔貌、遠位四肢奇形および知的障害を特徴とする。本疾患は、SMRCA2/SMARCA4遺伝子のヘテロ接合性ミスセンス変異によって起こる。

腎 Rhabdoid腫瘍の年齢別生存曲線
乳児は予後不良、年長児は改善している

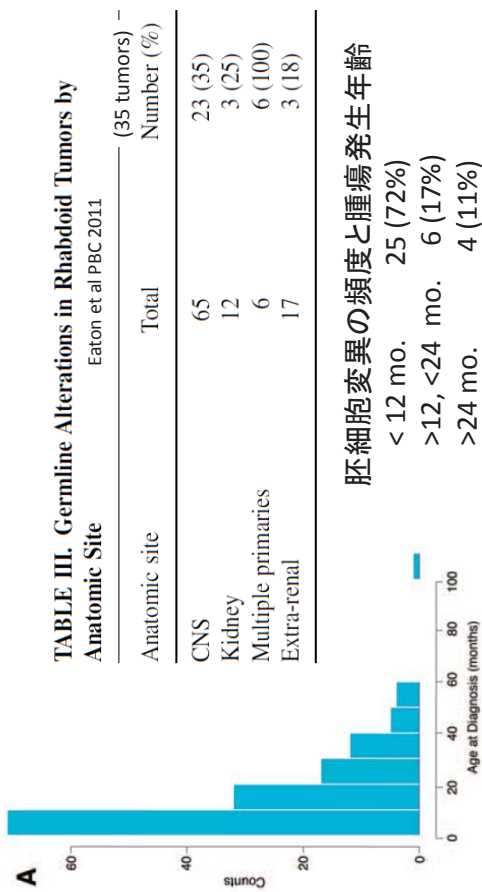


RTK患者の生存率は、病期1,2であれば41.8%、病期3,4であれば15.9%
Patients with tumors of lower stage had an overall survival rate of 41.8%, whereas, tumors of higher stage were associated with a 15.9% survival (P .001). Tomlinson et al. JCO 2005

Table 3. Clinicopathologic characteristics of RTPS spectrum tumors Foulkes et al. CCR 2017

MRT (intra-/extracranial)	SCCOHT (ovarian RT)
Median age of onset: 20 months (birth through adulthood, with most cases in infancy/early childhood)	24 years (14 months-56 years)
5-year survival: 10%-30%	~33%
Cell type: Rhabdoid cells prominent; small cell component usually present; rhabdoid cells may be difficult to identify	50% small cell, 50% large cell (resembling rhabdoid cells)
Germline mutations (%): 35%	45%
Genes mutated/protein expression lost: SMARCB1 (>98%) SMARCA4 (<2%)	SMARCA4 (>98%) SMARCB1 (<2%)

腎 rhabdoid腫瘍の年齢分布



Histogram (A) demonstrating a skewed age distribution. Most patients were younger than 2 years at diagnosis. Tomlinson et al. JCO 2005

TABLE III. Germline Alterations in Rhabdoid Tumors by Anatomic Site
Eaton et al PBC 2011

Anatomic site	Total	(35 tumors) Number (%)
CNS	65	23 (35)
Kidney	12	3 (25)
Multiple primaries	6	6 (100)
Extra-renal	17	3 (18)

胚細胞変異の頻度と腫瘍発生年齢

< 12 mo. 25 (72%)
>12, <24 mo. 6 (17%)
>24 mo. 4 (11%)

Rhabdoid腫瘍全体の発生率も胚細胞変異も12か月未満の乳児に多い。その生存率は他年齢に比して悪い。

Table 4. Suggested surveillance for rhabdoid tumors Foulkes et al. CCR 2017

Gene	Organ	
	Germline truncating	Type of mutation
SMARCB1	Brain	Germline missense
	Abdomen	No screening, generally no/very low risk No screening, generally no/very low risk ^a
SMARCA4	Brain	MRI q 3 months to age 5 years
	Abdomen	Consider WBMRI to age 5 years, undetermined frequency. Ultrasound q 3 months
SMARCB1/SMARCA4	Brain	No data available, risks likely very low
	Abdomen	No data available, risk likely low to very low
Ovary		No data available, abdominal ultrasound q 6 months may be justified, role, if any, of MRI unknown. Preventive oophorectomy may be justified outside of the pediatric age range

Abbreviations: q, every; WBMRI, whole-body MRI.

^aSchwannomas may result from missense mutations and may justify MRI.

RTPS (rhabdoid tumor predisposition syndrome)についてのまとめ
 RTと診断された患者は、特に、多発性原発腫瘍や家族歴のある場合はRTPSかもしれないと疑うべきである。胚細胞変異があれば、RTPSと診断され、家族に保因者がおり、RTを発生する可能性がある、また患児が治癒後に二次がんに罹患したという報告があるので、血液の問題点
 SMARCB1/SMARCA4変異分析と遺伝カウンセリングが推奨される。

SMARCB1とSMARCA4胚細胞変異をもつ患者の浸透率は不明である。RT家系の保因者の親は、小児期にRTを発症せず、成人期にschwannomatosisを発症している。変異保因者は乳児期に発症することが多く、予後不良であるが、早期に治癒しやすいというデータがあり、surveillanceの効果は不明である。患児がRTの治癒後、子供をもうけたという報告は、現在のところない。RTPSの知名度が低く、広報活動が重要。