

Retinoblastoma Review Work

CCR Pediatric Oncology Series Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance

Clin Cancer Res; 23(13); e98-e106

国立病院機構名古屋医療センター小児科
服部浩佳

国立がん研究センター眼腫瘍科
鈴木茂伸

Hereditary RB: Introduction

網膜芽細胞腫

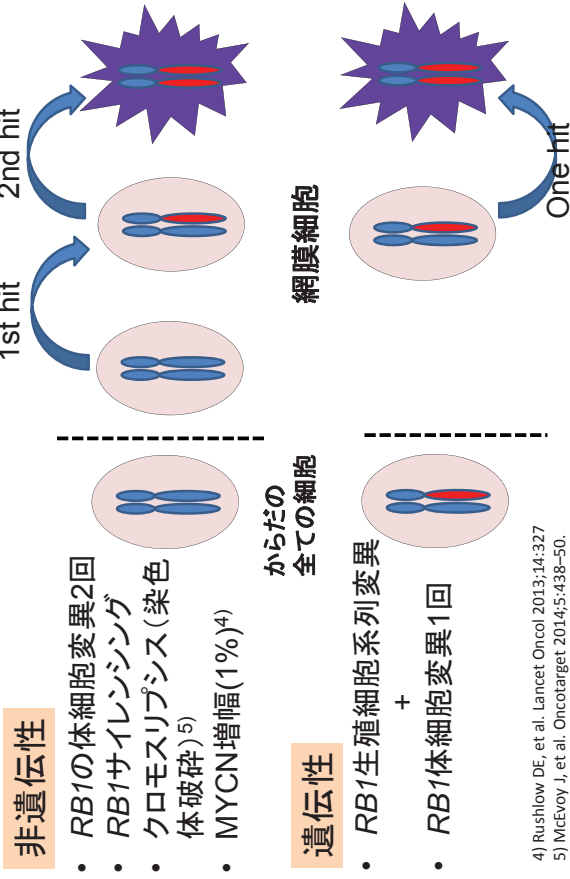
- ◆ 定義
 - ・ 未分化の網膜細胞に由来する眼内悪性腫瘍
- ◆ 疫学
 - ・ 小児がんの3%で、約15,000~20,000出生に1人(本邦では年間約70~80人)
 - ・ USやヨーロッパでは年齢調整発症率は3~5人/100万人(5/100万・日本)²⁾
 - ・ 2/3が2歳までに、95%が5歳までに発見される²⁾
 - ・ 95%は眼球内に限局した状態で発見
 - ・ 5年生存率95%以上
 - ・ 眼球温存率:約50%、その50%で有力な視力が維持
- ◆ 初発症状
 - ・ 白色腫孔(70%)、斜視(13%)
- ◆ 遺伝子変異
 - ・ RB1遺伝子(13q14.2)の変異
 - ・ Two-hit theory (Knudson AG)



2) Ries LAG, et al. National Cancer Institute, SEER Program; 1999, p.182.

Hereditary RB: Introduction

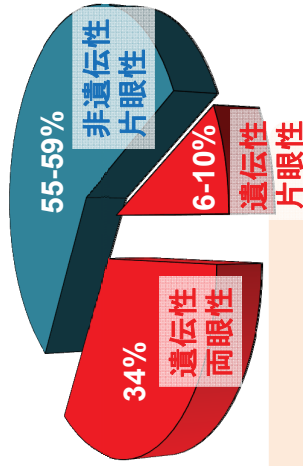
遺伝性とは非遺伝性網膜芽細胞腫



Hereditary RB: Introduction

網膜芽細胞腫と遺伝について

遺伝性とは非遺伝性の割合



両眼性: 片眼性=2:3
発見される時期⁹⁾
両眼性 平均10か月
片眼性 平均24か月

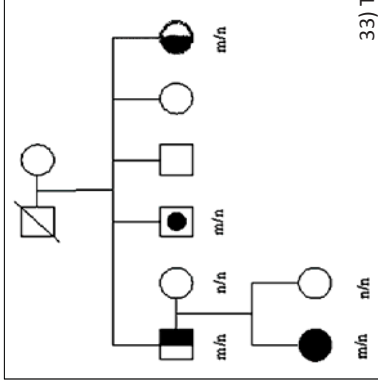
- 全体の約40%は遺伝性⁶⁾
- 両眼性のほぼ100%、片眼性の10~15%が遺伝性⁷⁾
- 遺伝性の場合には早く発症する傾向
- 浸透率(発症する確率)は90%以上
- 80%は新生突然変異(家族歴なし)⁶⁾

4) Rushlow DE, et al. Lancet Oncol 2013;14:327
5) McEvoy J, et al. Oncotarget 2014;5:438-50.

6) Draper GJ, et al. Br J Cancer 1992;66:211.
9) Goddard AG, et al. Br J Ophthalmol 1999;83:1320-3

7) Knudson AG Jr. PNAS 1971;68:820

低浸透率変異



低浸透率変異の例
 IVS15-2A>G はスプライスアクセプター
 ドナーサイトの1塩基置換により結果
 的にexon16のスキップが起こる

家系内で同一のRB1gene 変異

- 両眼性
- 片眼性
- 未発症保因者

33) Taylor M, et al. Hum Mutat 2007;28:284-93.

低浸透率変異である場合の同胞再発率は？
 片眼性である場合の対側眼発症率は？
 2次がんのリスクは？

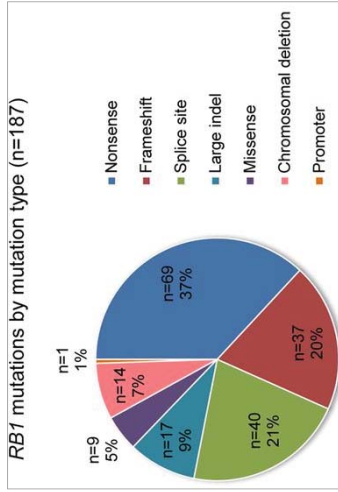
RB1遺伝子変異と浸透率

高浸透率変異(90~95%):

生殖細胞系列変異のほとんど
 Exon2-25のナンセンスおよび
 フレームシフト変異
 家族例で最も高頻度に見られる
 変異³¹⁻³³⁾

低浸透率変異:

ミスセンス変異やプロモーター領域、
 スプライスサイトの変異^{32,33)}



31) Dommering CJ et al. J Med Genet 2014;51:366

現在のところ、遺伝カウンセリングにおいてGenotypeによってフォロ
 ーアップに差はつけていない

低浸透率変異の患者では2次がんの頻度が低かった

オランダからの全国調査

1905年~2005年に診断された199名の遺伝性RB患者
 44名が2次がんを発症した。
 観察期間 中央値30.2 years (range1.33-76.0).

Table 1. Number and type of second primary tumor (SPT) by mutation type

Type of RB1 mutation ^a	Number of carriers n (%) ^b	Number of cases with SPT n (%) ^b	Type of SPT
			Sarcoma ^c Melanoma Epithelial cancer Other ^d
Nonsense/frameshift mutation	117 (58.8)	31 (26.5)	11 8 10 2
Recurrent nonsense mutation	49 (41.9)	17 (34.7)	7 7 2 1
Low penetrance mutation = exon 1	7 (6)	1 (14.3)	
Splice mutation	34 (17.1)	7 (20.6)	2 1 4 0
Low penetrance mutation	11 (32.4)	0	
Large rearrangements	35 (17.6)	6 (17.1)	2 2 2 0
Low penetrance mutation	21 (60)	1 (4.8)	1 0 0 0
Missense mutation	11 (6.5)	0	0 0 0 0
Low penetrance mutation	11 (100)	0	0 0 0 0
Promoter mutation	2 (1)	0	0 0 0 0
Low penetrance mutation	2 (100)	0	0 0 0 0
Total	199	44 (22.1)	15 11 16 2

34) Dommering CJ, et al. Familial Cancer (2012) 11:225-233

Genetic counselling and testing

遺伝カウンセリングと遺伝学的検査はRB患者のケアに極めて重要な役割をもつ⁴¹⁾

RB1遺伝学的検査を臨床にとり入れた結果の後方視的解析

- 遺伝学的検査施行81人中51人(63%)
- 片眼性で30人中5人(17%)に生殖細胞系列RB1 変異が同定された
- 48人のat-risk血縁者に遺伝学的検査を行い21家系6人が陽性、42人が陰性だった。

適切な時期の遺伝学的評価とカウンセリングを行うことで、

- 患者家族に対するリスク予測
- 臨床資源(スクリーニングテスト)の適正使用化

41) Dhar SU, et al. Arch Ophthalmol 2011;129:1428-34.

Recommendation:

- 遺伝学的検査: 家族に再発リスク情報提供、患者と同胞のスクリーニング遂行に有用。
- 2次がん発症リスクに関する教育、サーベイランスプロトコルについて相談
- 成人RB経験者(再カウンセリング)
 出産可能となった時、該当2次がんの発症年齢となった時

Intraocular screening for carriers of pathogenic RB1 mutations

- 病的RB1変異をもつキャリアは腫瘍発症の高リスク
- 早期発見はより良い視力温存のために重要
- 早期の集中的な眼球内スクリーニングが推奨



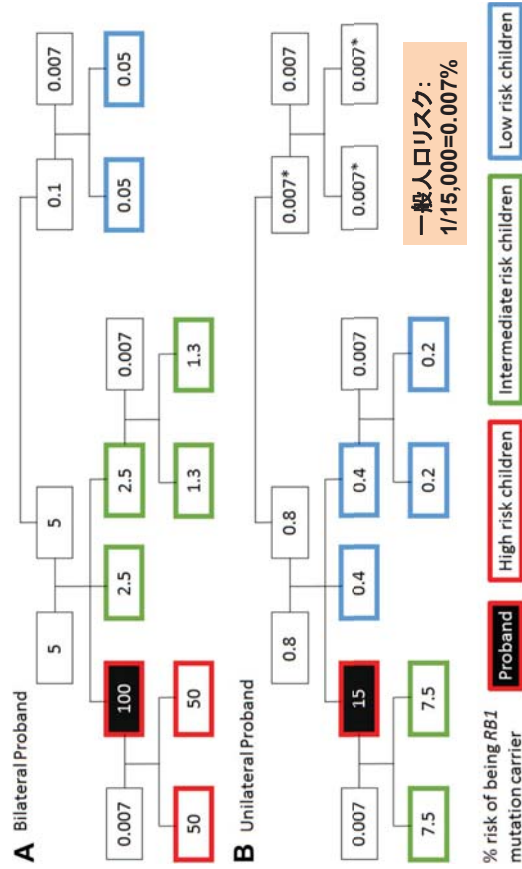
Screening Children at Risk for Retinoblastoma

Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists

Alison H. Sklar, MD, PhD,¹ Dan S. Gombos, MD,^{2,3,4} Brenda L. Gallie, MD,⁵ Jonathan W. Kim, MD,⁶ Carol L. Shields, MD,⁷ Brian P. Marr, MD,^{8,9,10} Sharon E. Plon, MD, PhD,^{2,11} Patricia Chévez-Barrios, MD,^{2,3,12,13,14,15}

2017, in press

網膜芽細胞腫患者がいる家族における検査前のRB1変異リスク(図1)



Consensus Report

1. 一般人に比べて網膜芽細胞腫発症リスクの高いこどもは、網膜芽細胞腫の経験が多い眼科医(眼腫瘍医、小児眼科医、網膜専門家、総合眼科医)による、定期的な散瞳眼底検査が必要である。(Grade D)
2. リスクの高い乳幼児に対して早期に頻回の臨床的スクリーニングが必要であり、検査はこどもが成長するに従い間隔を伸ばす。(Grade C)
3. リスクのあるこどものスクリーニングは出生時から7歳まで行うことを推奨する。RB1遺伝子変異保有者を除き、7歳以降は無症状の場合のスクリーニングは必要ない。RB1遺伝子変異保有者は7歳以降も1~2年ごとの検査を勧める。無症候性の自然消退網膜芽細胞腫や網膜細胞腫を評価するため、RB1遺伝子の状態が判明していない年長の同胞を含む、全ての第一度近親者は1回は散瞳下の眼底検査を受けることを推奨する。(Grade C)

Consensus Report

4. 遺伝カウンセリングと検査は家族歴のある子どもの発病リスクを明らかにし、少ない費用で予後を改善することから、全ての患者もしくは家族が検査を受けられることが正当化される。発病者が片側・両側のどちらであっても遺伝のリスクがあることから、いずれも遺伝学的評価を始めるべきである。(Grade C)
5. 発病者との関係に依存する予測発病リスクに基づき層別化し、ケアを最適化するためにできるだけ早く遺伝学的検査を行いリスクを明らかにする。高リスクの子どもは全身麻酔下の検査を含む頻回のスクリーニングを要する。(Grade C)

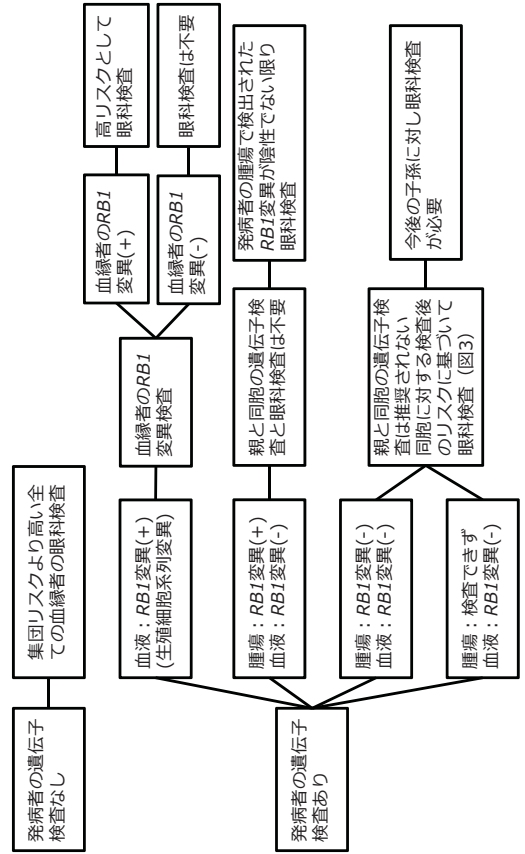
Consensus Report

8. 幼少の子はしばしば後極の腫瘍を生じるが、網膜芽細胞腫を生じる時期が年長の子ほど腫瘍の位置は周辺に多いことを、検査者は認識すべきである。(Grade B)
9. 図に示したスケジュールは一般的なガイドラインであり、病変が発見されていない時点のリスク児の検査スケジュールである。一部の子どもはより頻回の検査が適切かもしれない。(Grade D)

Consensus Report

6. 遺伝学的検査は網膜芽細胞腫の検査の経験のあるCLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)で認証された検査室(もしくは他の国で同じような認証)で行われるべきである。遺伝学的検査の感度は検査室により異なる可能性があり、検査室の感度を考慮した上での遺伝学の専門家による検査後のリスク計算により、臨床的リスク群(高、中、低、一般人口と同じ)が明らかになる。(Grade B)
7. (全身麻酔下と外来における無鎮静下検査などの)眼底検査法の決定は複雑であり、家族と相談して臨床家が決定する。このコンセンサスに寄与した臨床センターの大部分による推奨を図に示す。個々のセンターは、活用できる医療資源と専門家の選択に基づき方針を決定する。外来診察で網膜全体の十分な検査を行うことができないことにも対しては全身麻酔下の検査を強く考慮する。(Grade D)

網膜芽細胞腫リスク層別化(図2)



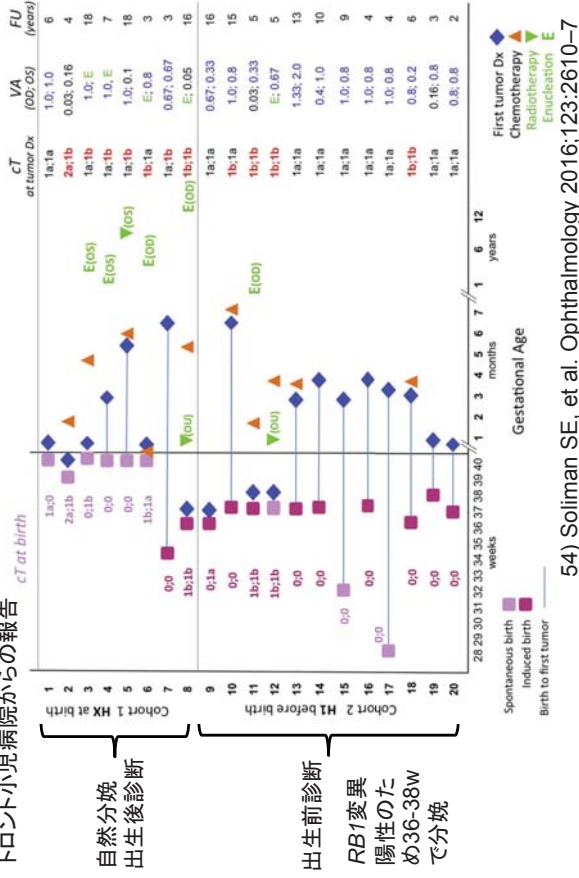
スクリーニング ガイドライン(図3)

リスク群	未発症者の年齢ごとの検査スケジュール					
	出生~8週	8~12週	3~12か月	12~24か月	24~36か月	36~48か月
高	2~4週ごと	毎月	2か月ごと	3か月ごと	4か月ごと	6か月ごと
中	毎月	2か月ごと	3か月ごと	3か月ごと	4~6か月ごと	6か月ごと
低	毎月	3か月ごと	4か月ごと	6か月ごと	6か月ごと	年1回
一般人口	小児科医によるスクリーニング					

多くのセンターで鎮静なしの外来診察
多くのセンターで全身麻酔下眼底検査

Prenatal detection of RB

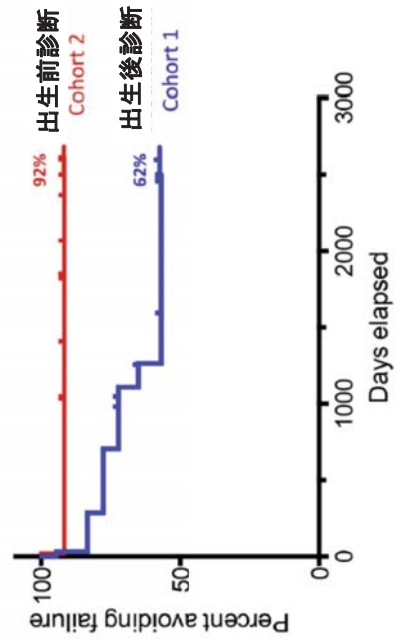
トロント小児病院からの報告



54) Soliman SE, et al. Ophthalmology 2016;123:2610-7

Prenatal detection of RB

出生前診断をおこなったコホート2では、眼球摘出あるいは放射線治療(外照射)を避けることができた。



54) Soliman SE, et al. Ophthalmology 2016;123:2610-7

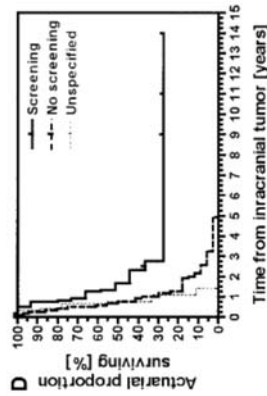
Prenatal detection of RB

Recommendation:

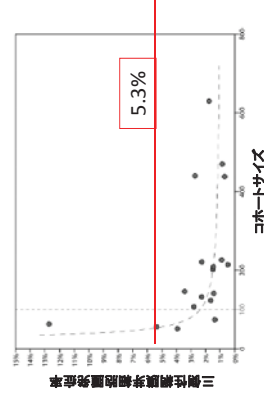
- 視力保持のための早期分娩の危険性と利益についてはさらなるデータが必要
- 出産可能となった成人RB経験者に対する遺伝カウンセリング 遺伝学的検査と眼科サーベイランスを適切な計画のもと迅速に遂行
- 生殖細胞系列のRB1変異が明らかかな胎児(含む50% at risk) 出生前サーベイランス:超音波検査 or MRI (34週~38週) 腫瘍発見 → 早期分娩を考慮:視力温存と産科的リスクを勧奨 腫瘍未発見/未サーベイランス → 出生後24時間以内に最初の眼科的検査を行う

三側性網膜芽細胞腫

- RB遺伝子の生殖細胞系列の変異に関連して生じる脳腫瘍, 松果体芽腫、鞍上部、傍トルコ鞍領域、予後は極めて不良
- 95%以上は5歳までに診断される¹³⁾
- 有効性は証明されていないが、メタアナリシスの結果からスクリーニングが推奨されている¹³⁾
- 発生頻度に関するメタアナリシス (26 studies)¹²⁾
- 両眼性: 5.3%、遺伝性: 4.1% (両眼性もしくは家族歴や germline RB1 変異のある片眼性)



13) Kivela T et al. J Clin Oncol 1999;17:1829

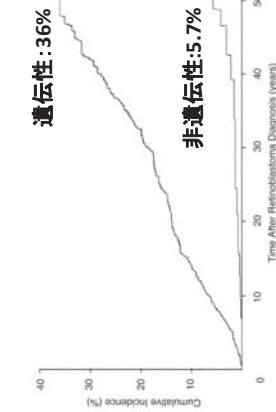


12) de Jong MC, et al. Am J Ophthalmol 2015;160:1116

2次がん (Second Primary Cancer)

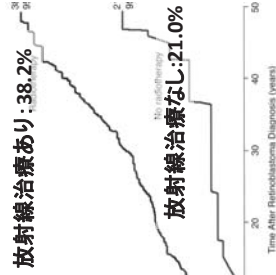
- 骨肉腫、軟部肉腫、鼻腔、目、眼窩の腫瘍のリスクがある^{19,21)}
- 皮膚がん、特に悪性黒色腫のリスクが増加する脳腫瘍も^{19,21)}
- 2次がんの中央値年齢は15~17歳^{20,22)}
- 肺、膀胱の上皮性癌や乳がん、尿路系肉腫のリスク増加も報告されている^{23,24)}

遺伝性、非遺伝性における2次がん (SPT) 累積発症率



19) Kleinerman RA, et al. J Clin Oncol 2005;23:2272

遺伝性RBの放射線治療による2次がん (SPT) 累積発症率



Screening for trilateral RB in hereditary RB

Recommendation:

- MRI検査
- 口RB診断時 (必須)
- 口フォローアップ
- 6か月毎5歳まで (US)
- 放射線外照射歴がなければ撮らない (ヨーロッパ)

Hereditary RB: Introduction 2次がん (Second Primary Cancer)

皮膚がん、特に悪性黒色腫のリスクが増加する。
網膜芽細胞腫患者1927人、英国、1951~2004年

Table 2. Validated subsequent primary tumours

Diagnostic group	Number of tumours in heritable cases	Number of tumours in non-heritable cases	Total
All tumours	146 (112)	23 (20)	169 (132)
Bone tumours	34 (27)	4(2)	38 (29)
Osteosarcoma	33 (26)	3 (1)	36 (27)
Soft-tissue sarcomas*	51 (46)	1 (1)	52 (47)
Leiomyosarcoma	33 (31)	1 (1)	34 (32)
Melanoma of skin	14 (12)	2 (2)	16 (14)
Leukaemia	5 (3)	1 (1)	6 (4)
Brain/Central nervous system	15 (12)	4 (3)	19 (15)
Meningioma	9 (8)	3 (2)	12 (10)
Bladder	8 (8)	1 (1)	9 (9)
Trachea, bronchus and lung	6 (3)	0	6 (3)
Female breast	9 (8)	2 (2)	11 (10)
Uterus	7 (7)	0	7 (7)
Testis	1 (1)	2 (2)	3 (3)

SIRs:
全腫瘍に対して
13.7 (遺伝性)
1.5 (非遺伝性)
平滑筋肉腫
SIR: 1018.7
骨肉腫
SIR: 444.6
皮膚のメラノーマ
SIR: 18.6

網膜芽細胞腫の二次がんの種類と頻度 (日本)

診断名	数
骨肉腫	7
横紋筋肉腫	7
脂腺癌	2
粘液繊維肉腫	1
聴神経腫瘍	1
髄膜腫	1
急性骨髄性白血病	1
神経内分泌腫瘍	1
不明	2
合計	23

1964～2007年における754人の日本人網膜芽細胞腫患者の後方視的解析
遺伝性の場合のリスクは約5倍になる

Araki Y et al. Jpn J Clin Oncol. 2010;41(3):373-379.

Hereditary RB: Recommended RB Surveillance Protocol

Second malignant neoplasms among RB1 mutation carries

Recommendation:

総論

放射線治療歴に関わらず、RB1病的変異をもつキャリアすべてに2次がんのサーベイランスを考慮する
2次がん発症の年齢の中央値は15-17才であり、小児期からのスクリーニングの開始が望まれる^{20,22)}

皮膚がん

遺伝性RBは皮膚がん(メラノーマ)のリスクが高い

18歳未満:小児科医による皮膚観察

18歳以降:年1回、プリマリーケア医あるいは皮膚科医によって皮膚観察を行う

骨軟部肉腫

長期フォローアップ外来での年1回の身体診察

骨、骨軟部肉腫の徴候、症状について患者教育

年1回の全身MRI

8-10歳以降で全身麻酔不要かつエキスパートパネルが必要性を評価して行う

可能ならば前方視的研究として行う

Hereditary RB: Recommended RB Surveillance Protocol

Second malignant neoplasms among RB1 mutation carries

Whole body MRI

- サーベイランスとして有用性を判断するためにはさらなるデータが必要
- RB経験者における全身MRIの有用性は小規模の後方視的研究で示されている⁶¹⁾

25名の患者が少なくとも1回のWB-MRI (range: 1-5)を受けた。
合計41回

初回WBMRIは16歳(range: 8-25 years)で施行。

2次がん検出の感度66.7%、特異度:92.1%であった。

61) Friedman DN, et al. Pediatr Blood Cancer 2014;61:1440-4

Hereditary RB: Surveillance protocol

Table 1. Hereditary RB surveillance protocol

年齢	頻度
眼球内網膜芽細胞腫のサーベイランス(眼底検査)^{a)}	
出生から8週	無麻酔下で2-4週毎
8週から12か月	麻酔下検査1か月毎
12から24か月	麻酔下検査2か月毎
24から36か月	麻酔下検査3か月毎
36から48か月	麻酔下検査4か月毎
48から60か月	麻酔下検査6か月毎
5から7歳 ^{b)}	無麻酔下で6か月毎
三側性網膜芽細胞腫のサーベイランス	
RB診断時の全脳MRI; 5歳まで6か月毎の全脳MRIを推奨している施設もある	
2次がん(2次性発がん)のサーベイランス	
2次がんリスクについての教育を行い、新たな兆候・症状に対し十分に注意を払う	
外来受診時に小児科医による皮膚診察, 18歳以降はメラノーマを念頭に置きブライマイクア医か皮膚科医による年1回の診察を継続	
8歳以降は年1回の全身MRIを考慮しても良いがコンセンサスは得られていない ^{c)}	

^{a)}American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologistsのコンセンサス(recommendation)に基づく

^{b)}7歳以降も1-2年毎継続する施設もある

^{c)}もっと後から子どもが全身MRIを無麻酔で施行可能となってからでも良い

日本における遺伝性網膜芽細胞腫のサーベイランスの課題

- 網膜芽細胞腫のサーベイランスは遺伝学的検査が前提
 - カナダは発端者に加え、at riskの血縁者にも遺伝学的検査に健康保険が適用
 - イギリスでは着床前診断が健康保険適応(NHS)
- 本邦では発端者にのみ遺伝学的検査が保険適応
- 同胞の発症前診断は自費
- 遺伝学的検査を行わない場合の対応も準備
- 腫瘍と血液の両方でRB1変異を確認することの意義
 - 血液におけるRB1遺伝子変異陰性
(negative predictive value)

担当領域: 神経芽腫

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance

国立がん研究センター 中央病院 小児腫瘍外科 川久保尚徳

神経芽腫と関連する症候群

神経発生異常と関連する疾患

- Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)
- Hirschsprung病
- ROHHAD 症候群
(急性発症肥満、低換気、視床下部・自律神経機能障害症候群)

RASopathies

- Costello症候群
- Noonan症候群
- NF1

Beckwith-Wiedemann症候群

他の癌素因遺伝症候群

- Li-Fraumeni 症候群
- 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫

神経芽腫の疫学

- ・脳腫瘍を除く小児の悪性固形腫瘍の中で最も頻度が高い
- ・15歳未満の小児における年間発症率は1万人あたり約1人
- ・マスキリーニングが休止された2005年以降、80例～110例程度で推移している。
- ・9割が5歳までに発症し、半数が1歳半までに、約1/3強が1歳までに発症する
- ・1～2%が遺伝性を示唆する特徴を示す。
(濃厚な家族歴、両側/同時多発性、低年齢での発症)

神経芽腫発症と関連する遺伝子

Table 2. Mutations in genes that predispose to NB

Gene ^a	Mutation/alteration	Domain	Reference(s)
ALK	R1275Q	Kinase	69-73
	L1204F	Kinase	
	R1192P	Kinase	
	I1183T	Kinase	
	T1151R	Kinase	
PHOX2B	G1128A	Kinase	79, 80, 83, 85, 86
	676delG	NPARM	
	R100L	NPARM	
	R141G	NPARM	
	G197D	NPARM	
TP53	PARM-28-33+	PARM	102
	R337H, (other?)	NLS domain-1	
	Inactivating	Nonfocal	
CDKN1C	Activating	Hotspots	103, 104
RASopathies ^b			90-96

Abbreviations: NLS, nuclear localization sequence; NPARM, nonpolyalanine repeat mutation; PARM, polyalanine repeat expansion mutation.

ALKと神経芽腫

- Anaplastic Lymphoma Kinase(ALK):
インスリン受容体ファミリーに属する膜貫通型チロシンキナーゼ
- ALKが異常活性化することで、下流のRAS/ERK経路、JAK/STAT経路、PI3K/AKT経路を活性化し細胞増殖を促進する。
69. Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, et al. Nature 2008;455:971-4.
- ALK遺伝子のgermline mutationがある場合、その浸透率は50%程度、発症年齢は通常の神経芽腫と変わらない。
- Somatic mutationやamplificationによって活性化されている場合もある(8~10%程度)

73. Devoto M, Specchia C, Laudenslager M, Longo L, Hakonarson H, Marris J, et al. Hum Hered 2011;71: 135-9.

PHOX2Bと神経芽腫

- PHOX2B(paired-like homebox 2B):呼吸中枢の形成及び自律神経系の分化・誘導に重要な役割を担っている。
- CCHSの90%以上の症例ではポリアラニン鎖における伸長変異(polyalanine repeat expansion mutation: PARM)が検出され、約10%にはミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非ポリアラニン伸長変異(NPARM)が検出されている。
- NPARMを有するCCHS患者の神経堤腫瘍発生リスクは45% PARMを有する患者では1%程度。
- CCHSやHirschsprung病を合併しないPHOX2B germline mutationを有する神経芽腫患者も存在する。

77. Croaker GD, Shi E, Simpson E, Cartmill T, Cass DT Arch Dis Child 1998;78:316-22.

RASopathiesと神経芽腫

RAS経路のgermline mutationを有する神経芽腫患者の報告がある

- **Costello症候群(HRAS)**
- Noonan症候群(PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, MEK1, RIT1)
- Neurofibromatosis type1(NF1)

91. Cotton JL, Williams RG Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:1280-1.
92. Gripp KW. Semin Med Genet 2005;137C:72-7.

その他の遺伝性疾患

- Li-Fraumeni syndrome → 一般的には神経芽腫の合併は稀とされている。
100. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al. Oncogene 2001;20:4621-8.
- TP53-R337H germline mutation
(83名の神経芽腫患者中7名(8.4%)でTP53-R337Hのmutationを認めた)
102. Seidinger AL, Fortes FP, Mastellaroni J, Cardinali IA, Zambaldi LG, Aguiar SS, et al. PLoS One 2015;10:e0140356.
- CDKN1C遺伝子のmutationのあるBeckwith-Wiedemann症候群 → 2~5%の神経芽腫発症リスク

104. Mussa A, Molinatto C, Baldassarre G, Riberi E, Russo S, Larizza L, et al. J Pediatr 2016;176:142-9.

神経芽腫サーバイランスが必要と考えられる患者

- ALK mutationを有する患者
- PHOX2B mutation(NPARM)を有する患者
- Li-Fraumeni症候群 TP53-R337H germline mutation
- CDKN1C germline mutationのあるBWS
- HRAS mutationのあるCostello症候群
- 濃厚な神経芽腫家族歴のある神経芽腫患者
- 両側や多発性の神経芽腫患者



神経芽腫における推奨サーバイランス

COGの報告では3666例の神経芽腫患者の診断年齢の中央値は20ヶ月だった。80%が6才までに診断、98%が10才までに診断されていた。

→6才までは頻回にフオローし、6才-10才まではフオロー期間をあける
 腹腔内病変(80%)の検査は腹部エコーで、胸部病変(20%)の検査は胸部レントゲン撮影を行う。

Table 3. Recommended surveillance for individuals with NB predisposition

Age	Surveillance studies	Frequency
0-6 yr.	Abdominal US, Urine VMA and HVA, CXR	Every 3 mo.
6-10 yr.	Abdominal US, Urine VMA and HVA, CXR	Every 6 mo.
>10 yr.	No screening recommended	

Abbreviations: CXR, chest radiograph [posterior (PA) and lateral]; mo., months; yr., years.