

「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：平成29年10月29日 国立がん研究センター

Surveillance Recommendation for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors

埼玉県立がんセンター血液内科/研究所
金子安比古

Wilms腫瘍と関連する様々な過成長症候群1

Beckwith-Wiedemann 症候群：巨大児、巨舌、内臓肥大、臍帯ヘルニア、新生児低血糖、耳介溝/小孔、副腎皮質細胞腫大、腎異常。11p15のゲノム、エピゲノム異常

Hemihyperplasia, Hemihypertrophy 半身肥大：出生時/その後に発症、全体/部分/分節性/交叉性、Wilms 腫瘍、副腎皮質腫、肝芽腫。一部に11p15インプリント異常

Bohring-Opitz 症候群：重度の成長遅滞、食餌摂取障害、重度精神遅滞、三角頭蓋、前頭縫合、眼球突出、顔火炎状母斑、眼瞼裂斜上、肘/手関節屈曲。ASXL1変異

Mulibrey小人症 (Muscle-liver-brain-eye nanism)：成長遅滞、短く幅広い頸部、胸骨形態異常、小さな胸郭、四角い肩、三角顔、異常な声、肝腫、眼底黄色斑点。TRIM37 変異

Perlman 症候群：常染色体劣性先天性症候群、出生時過成長、筋緊張低下、内臓肥大、特異顔貌、腎奇形、神経発達遅滞、新生児死亡率。DIS3L2変異

Table 1. WT risk associated with different overgrowth syndromes

Syndrome	Recommended screening	Risk of WT	Median age of WT
BWS	WT, HB	4.1%	24 months
Hemihypertrophy	WT, HB	3%–4%	37 months
Bohring-Opitz	WT	6.9%	24 months
Mulibrey nanism	WT	6.7%	30 months
Perlman	WT	75%	<24 months
Simpson-Golabi-Behmel	WT, HB	8%	Undefined
Trisomy 18	WT, HB	>1%	68 months
WAGR	WT	50%	Most 5–9 y
			22 months
			Most <8 y
Denys-Drash	WT	>90%	12 months
Frasier	WT	Several cases	Most <3 y
			Undefined

Abbreviation: Y, years.

Kalish et al. CCR 2017

The authors outline these rare syndromes with at least a 1% risk to develop WT/HB and recommend uniform tumor screening recommendations for North America. Specifically, for syndromes with increased risk for WT, we recommend renal ultrasounds every 3 months from birth (or the time of diagnosis) through the seventh birthday.

Wilms腫瘍と関連する様々な過成長症候群2

Simpson-Golabi-Behmel 症候群1型：出生前後の巨軀、特異顔貌（大頭、粗な顔貌、大口、巨舌、口蓋異常）、知能障害、脳の構造異常、GPC3/GPC4変異

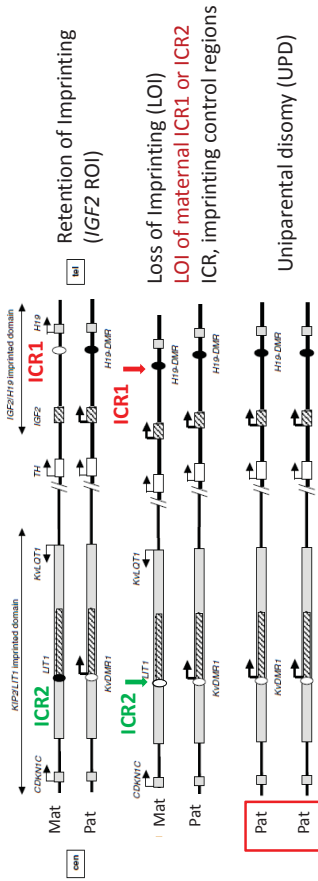
18 trisomy：胎児の顔は小顎症、耳介奇形、後頭部突出など特徴的な顔貌、短い首、胸骨が小さいなど発育不全あり。90%の胎児は先天性心疾患を合併

WAGR 症候群：Wilms 腫瘍、無虹彩症、泌尿生殖器奇形と精神遅滞、PAX6 /WT1欠失

Denys-Drash 症候群：性腺異発生、Wilms 腫瘍、仮性半陰陽、腎症。WT1, exon 8, 9ミスセンス変異

Frasier 症候群：索状性腺、男性仮性半陰陽、腎不全。索状性腺に gonadoblastomas が発生。WT1, intron 9のスーパーサイト変異

Alterations in the 11p15.5 imprinted region of BWS patients



% Individuals with Wilms tumor in each genetic subgroup

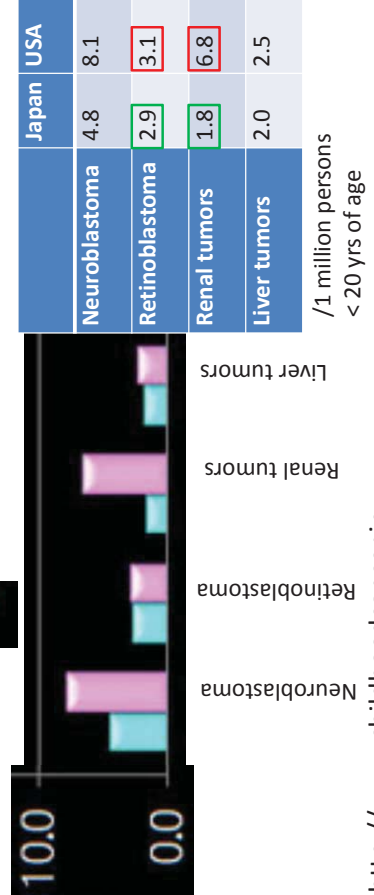
Alteration type	North American and European ^a	Japanese
KvDMR1 LOM (Loss of methyle (ICR2))	44% (164/375)	0.2%
H19-DMR hypermethylation (ICR1)	9% (40/428)	24%
patUPD	16% (69/428)	7.9%
CDKN1C mutation	5% (24/531)	1.4%
Chromosome abnormality	2% (2/97)	9% (4/47)
H19-DMR microdeletion	25% (71/278)	4.1%
Unknown	11 patients from 6 families ⁹⁻¹¹	0% (0/17)
		32% (15/47)
		P = 0.1222 (χ ²)
		0% (0/47)
		P = 0.0235 (F)
		15% (7/47)
		P = 0.8275 (χ ²)
		9% (4/47)
		P = 0.2729 (F)
		13% (6/47)
		P = 0.0150 (F)
		0% (0/17)
		32% (15/47)
		P = 0.3595 (χ ²)

Sasaki et al. Eur J Hum Genet 2007

The incidence of 4 pediatric solid tumors between Japanese and American children

Japan:
Therapeutic Research Project for Specific Childhood Chronic Diseases 2011

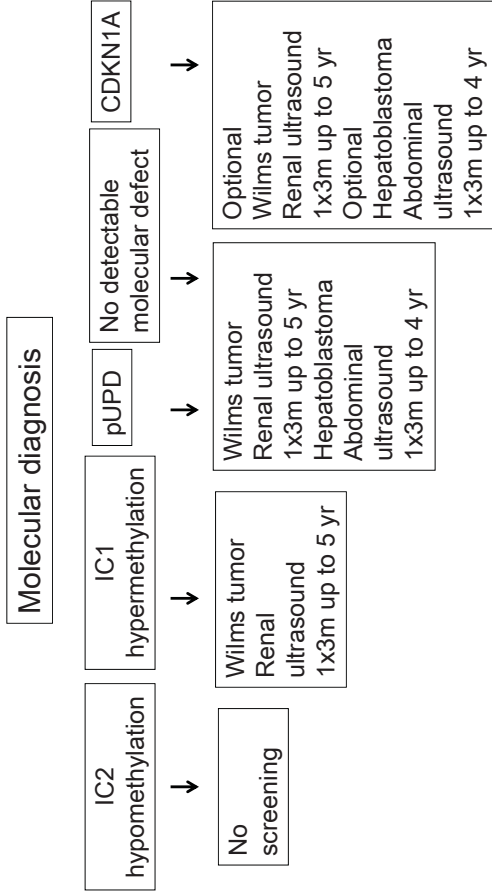
USA: SEER 2007-2011



<http://www.childhoodcancer.jp>

Suggested surveillance in patients with BWS depending on molecular subgroup

Mass et al. Am J Med Genet 2016



網膜芽腫とWilms腫瘍における胚細胞遺伝子変異

網膜芽腫の40%はRB1胚細胞遺伝子変異を持ち、その80%はde novo変異による。大部分の遺伝性腫瘍は両側性か多巣性に発生するが、10-15%は片側性、単巣性に発生する。浸透率90-95%

Wilms腫瘍の約9%は両側性に発生。日本人両側性腫瘍の80%にWT1胚細胞変異あり。片側性Wilms腫瘍の25-30%にWT1変異あり。その2.5-4.5%にWT1胚細胞変異の可能性あり。イギリスの報告では、Wilms腫瘍の2.1%にWT1胚細胞変異あり。調べられた4例はde novo変異であった。浸透率80%?

両側性Wilms腫瘍の数と頻度	
全患者数	両側性
SIOP	67 (6.4%)
JWITS1	31 (8.7%)

片側性 + 両側性Wilms腫瘍
WT1胚細胞変異の頻度約8%

両側性腎芽腫におけるWT1変異型腫瘍の頻度

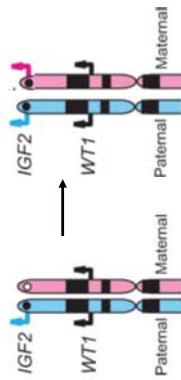
合計	変異型 WT1	野生型 WT1	IGF2 ROI	IGF2 UPD	IGF2 LOI
A. 日本 (Kaneko et al, 2015)	25 (81%)	6 (19%) (10腫瘍)	(4)	(3)	(3)
B. イギリス (Scott et al, 2012)	4 (36%)	7 (64%)	0	1	6
C. アメリカ (Huff, 1988)	4 (27%)	11 (73%)	N.E.	N.E.	N.E.
D. オーストラリア (Hu et al, 2013)	3 (38%)	5 (62%)	N.E.	N.E.	N.E.

変異型 WT1 vs. 野生型 WT1;

A vs. B+C+D, $P < 0.001$

LOI vs. ROI+UPD; A vs. B, $P = 0.036$

Loss of IGF2 imprinting, LOI



WT1以外の腎芽腫好発遺伝子胚細胞変異が
欧米腫瘍では多いと考えられる。

Kaneko et al. BJC 2015

Genetic alterations in 10 syndromic patients with unilateral WTs

Tumour	Age/sex	Stage	WT1 allele 1	Malformations/heredity
UW1G1	1 year 6 months/F	I	ex 1, 144C>AY48X ^a	None/de novo mutation [DNWT(9,1)]
UW1G2	1 year 4 months/M	I	ex 9, 1168C>T/R390X ^b	Hypospadias/familial WT (FW1G2-1)
UW1G3	12 months/F	I	ex 8, 1604G>A/C355Y	Drash syndrome
UW1G4	1 year 9 months/F	III	ex 3, 665_666delinsT/S222fs299X	Hermaphroditism
UW1G5	9 months/F	II	ex 2, 549C>T/Q184X ^b	None/None
UW1G6	1 year 7 months/F	III	Deletion of 2.4 Mb	WAGR syndrome
UW1G7	5 months/F	I	Deletion of 6.5 Mb	WAGR syndrome
UW1G8	1 year 3 months/M	I	Deletion spanning exons 1-10	WAGR syndrome
UW1G9	1 year 3 months/M	I	Deletion of 4.4 Mb	WAGR syndrome
UW1G10	1 year 3 months/F	III	Deletion of 14.4 Mb	WAGR syndrome

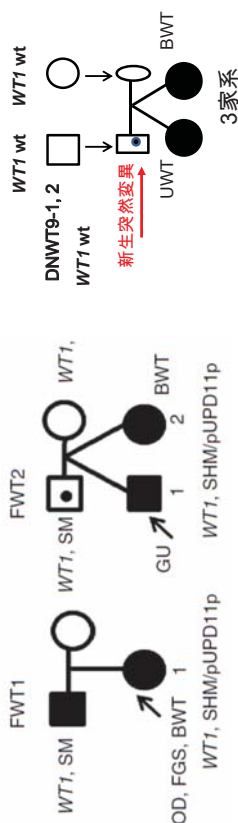
Kaneko et al. BJC 2015

WT1変異型両側性腎芽腫患者と家族の変異解析

Kaneko et al. BJC 2015, 未発表データ

腎芽腫の既往のある
親より変異を継承

WT1遺伝子が正常な親の
新生突然変異による



FWT3
WT1, SM/UPD11p

家族性腎芽腫
片側性

WT1, SHM/UPD11p

Genetic alterations in 8 syndromic patients with bilateral WTs

Tumour	Age/sex	WT1 allele 1	Anomaly/reference/heredity
BWT2L	1 year 2 months/F	Deletion of 21.8 Mb	WAGR syndrome/No. 1 ^a
BWT2R	—	Deletion of 21.8 Mb	WAGR syndrome/No. 16 ^a
BWT10L	1 year 2 months/F	ex 9, 1186G>A/D396N	Drash syndrome/No. 32 ^a
BWT10R	—	ex 9, 1186G>A/D396N	Drash syndrome/No. 33 ^a
BWT14L	11 months/F	ex 9, 1180C>T/R394W	Drash syndrome
BWT21R	10 months/F	ex 9, 1180C>T/R394W	Drash syndrome
BWT5L	9 months/M	ex 9, 1168C>T/R390X	Hypospadias/cryptorchidism/No. 26 ^a
BWT9L	1 year 1 month/M	ex 1, 172delC/P58Rfs32X	Urogenital anomaly/No. 19 ^a
BWT9R	—	ex 1, 172delC/P58Rfs32X	Urogenital anomaly/No. 31 ^a
BWT22R	2 years 2 months/M	Deletion of 3.2 Mb	Hypospadias/cryptorchidism
BWT23L	7 months/F	ex 9, 1168C>T/R390X ^c	OD, FGS/No. 5 ^d /FWT1
BWT23R	—	ex 9, 1168C>T/R390X ^c	OD, FGS/No. 5 ^d /FWT1

Kaneko et al. BJC 2015

Age	Frequency
Surveillance for intraocular RB^a	
Birth to 8 weeks	Nonsedated exams every 2 to 4 weeks
8 weeks to 12 months	EUA monthly
12 to 24 months	EUA every 2 months
24 to 36 months	EUA every 3 months
36 to 48 months	EUA every 4 months
48 to 60 months	EUA every 6 months
5 to 7 years ^c	Nonsedated exams every 6 months

結論

Wilms腫瘍を合併する過成長症候群の頻度は少ない。BWSはヘテロな疾患であり、WTを合併する頻度の高いICR1-LO型が日本では少ない。AACRでは1%以上Wilms腫瘍が発生するリスクがあれば、スクリーニングを実施することを推奨している。両側性Wilms腫瘍患者の80%にWT1胚細胞変異があるため、兄弟姉妹や患者の子供のWT1変異解析を行うべきではないか？ WT1変異保因者であれば、3カ月毎に、腎エコー検査を7歳まで実施する。

小児悪性肝腫瘍 疫学

- 小児悪性腫瘍の1-2%を占める稀な腫瘍
- 小児期肝腫瘍の2/3は悪性
- 本邦での発生は年間50-70例

担当領域：肝芽腫

Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma
Clin Cancer Res. 2017;23:e115-e122.

第2回遺伝性腫瘍班会議

2017/10/29

国立成育医療研究センター腫瘍外科 /
国立がん研究センター小児腫瘍外科

菱木知郎

小児悪性肝腫瘍の分類

- 上皮性腫瘍
1. 肝芽腫
 2. 肝細胞癌
 3. 肝内胆管癌
 4. 肝細胞癌・胆管癌の混合型

非上皮性腫瘍

1. 胎児性肉腫
2. 類上皮血管内皮腫
3. 血管肉腫
4. 横紋筋肉腫
5. ラブドイド腫瘍
6. 悪性リンパ腫
7. 平滑筋肉腫
8. その他

その他の肝原発腫瘍

1. 胚細胞性腫瘍



小児期肝腫瘍の好発年齢

年齢層	悪性	良性
乳児・幼児	肝芽腫(43%)	血管内皮腫
	ラブドイド腫瘍	間葉性過誤腫
	悪性胚細胞性腫瘍	奇形腫
学童・思春期	肝細胞癌	腺腫
	肝未分化肉腫	限局性結節性過形成

肝芽腫発症リスクを伴う 遺伝性症候群

- FAP(Familial Adenomatous Polyposis)
- Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS)
- Trisomy 18 (Edwards syndrome)
- その他肝芽腫合併例の報告がある症候群¹⁾
 - Simpson-Golabi-Behmel syndrome - Fanconi Anemia, Tyrosinemia type 1
 - Prader-Willi syndrome - Noonan syndrome
 - Sotos syndrome - DiGeorge syndrome
 - Kabuki syndrome - FGFR3 mutation
 - Neurofibromatosis type 1

1. Meyers R, Aronson D, Von Schweinitz D, et al. Pediatric liver tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. pp 838-860.

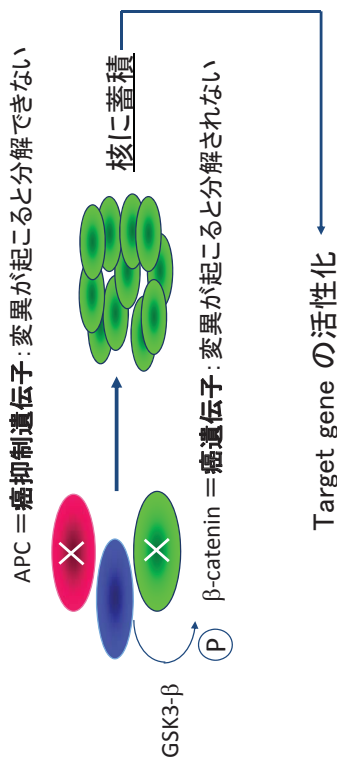
肝芽腫 hepatoblastoma

- 小児期の肝腫瘍のうち最多
- 乳児～2歳に好発
- 新生児例・胎児診断例の報告
- 男：女=1.5～2.1:1と、男児に多い
- 1970年代に比べて発生率は倍増している(ほかのどの小児がんよりも発生が増えている)

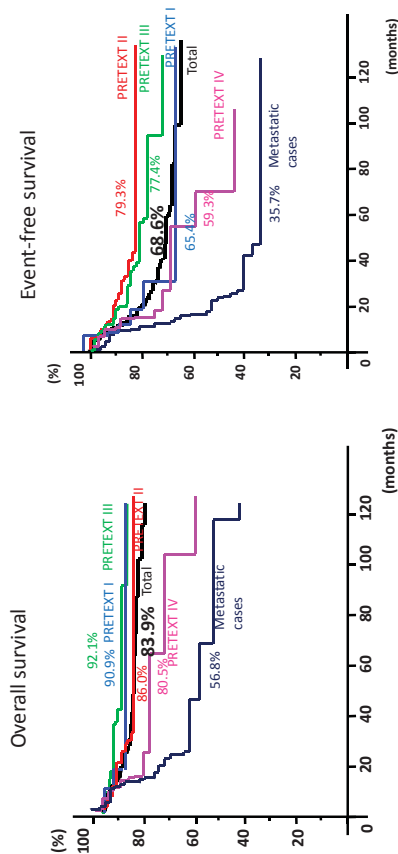
Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). Cancer. 2008;112(2):416-32.

β-catenin と肝芽腫

胎生期の組織形成に関与する Wnt シグナルを伝える β-catenin は本来、APC 蛋白の作用のもと、リン酸化を受け、分解される運命にある。



PRETEXT classification



早期発見は有用である

FAPと肝芽腫

- Sporadic caseにおけるAPC遺伝子のloss of function germline mutation
 - 0/29 (0%) (Harvey et al, Germline APC mutations are not commonly seen in children with sporadic hepatoblastoma. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;47:675-677.)
 - 8/93 (9%) (Hirschman BA, Pollock BH, Tomlinson GE. The spectrum of APC mutations in children with hepatoblastoma from familial adenomatous polyposis kindreds. J Pediatr. 2005;147:263-266.)ただし、APCは大腸ポリープ・若年大腸癌・FAP 家系のいずれかが家族歴に存在する症例のみで解析
- FAP 家系における肝芽腫の発症
 - 1166 家族のうち互いに関連のない7例が肝芽腫を発症 (Aretz et al., Should Children at Risk for Familial Adenomatous Polyposis be Screened for Hepatoblastoma and Children With Apparently Sporadic Hepatoblastoma be Screened for APC Germline Mutations? Pediatr Blood Cancer 2006;47:811-818)
- FAP 家系の発端者となった症例の報告
 - (石川ら、日本大腸肛門病会誌 70:320-324, 2017)

Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? Pediatr blood cancer 2006;47:811-818. Aretz et al.

- ドイツ
- Typical or attenuated FAP phenotype 1166例
 - APC germline mutation search
 - SSCP or Protein truncation (exon 15) or DHPLC (exons 1-14)
 - 家族調査で7例(たがいに関連のない)に肝芽腫; 全例 APC germ line mutationあり
- FAP 家族歴のない肝芽腫 50例
 - APC germline mutation search

Patient	Patients with suspected or proven sporadic hepatoblastoma			Information parents
	Exon	Codon	Mutation	
D161	15C	841	c.2523delA	Parents healthy (clinical information) APC mutation in parents excluded
D308	15E	1061	c.3183_3186delACAAA	
DZ23II	15E	1061	c.3183_3187delACAAA	Parents healthy (clinical information) APC mutation in parents excluded
D1132	15E	1061	c.3183_3187delACAAA	
D263	15F	1159	c.3476delC	Not available (index patient adopted)

Beckwith-Wiedemann syndromeと肝芽腫スクリーニング

Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. Clin Cancer Res. 2017;23:e115-e122.

- 推奨
 - 血清AFPと腹部超音波を3ヶ月毎
 - 生後から4歳の誕生日まで
 - 片側肥大、18トリソミー、Simpson-Golabi-Behmel syndromeについても同様のフォローを推奨
- FAP 家系のごとものスクリーニングについては本項では推奨せず
- BWS児では正常時にくらべ最初の一年のAFPが高く推移することに注意が必要
- AFP50-100ng/ml以上の場合は
 - 6週間後に再検
 - 2回連続で高値の場合はMRIを撮像
- AFP50-100ng/ml以上の場合は
 - すぐに再検
 - 同様の値であればだちに画像検査

Beckwith-Wiedemann syndromeと肝芽腫

- 4歳まで発症のrisk: 2280倍 (DeBaun et al, Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith-Wiedemann syndrome registry)
- BWSに伴う肝芽腫のほとんどが1歳までに発症。最年長の報告は30ヶ月 (Maas SM., Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. Am J Med Genet Part A 2016;170:2248-60.)
- 血清AFP値が画像診断よりも鋭敏
- スクリーニングは早期発見(低いステージでの発見)に有用