

## 小児MEN/HPT-JTの臨床像・遺伝学・サーベイランス

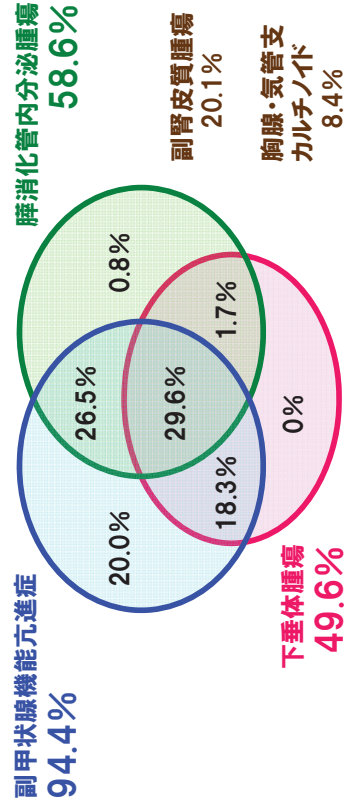
- **CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES**
- Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood
- **Clin Cancer Res; 23(13) July 1, 2017**

札幌医科大学医学部遺伝医学  
櫻井晃洋

## 多発性内分泌腫瘍症 (MEN)



## MEN1: 3主要病変の頻度



### 診断時年齢

発端者: 47.3 ± 14.0 yr (range, 11-75 yr; median 49 yr)  
血縁者: 38.6 ± 15.4 yr (range, 6-78 yr; median 38 yr)

## MEN1について

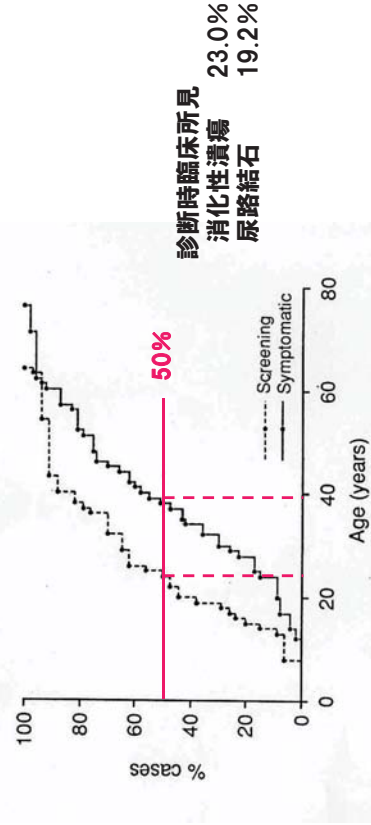
## MEN1の診断基準

以下のうちいずれかを満たすものをMEN1と診断する。

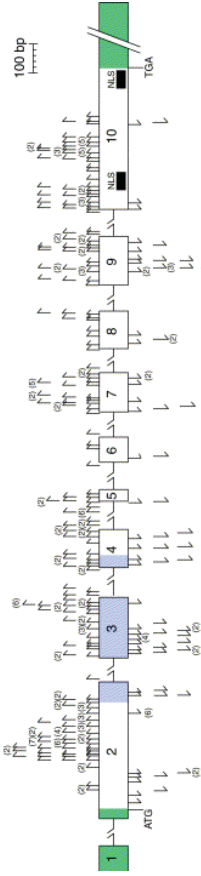
- (複数腫瘍)  
原発性副甲状腺機能亢進症、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腫瘍のうち2つ以上を有する。
- (家族歴)  
上記3病変のうち1つを有し、一度近親者にMEN1と診断された者がいる。
- (遺伝子)  
上記3病変のうち1つを有し、MEN1遺伝子の病原性変異が確認されている。患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 MEN1 変異保有者」とよぶ。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
「多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診療実態調査と診断治療指針の作成」班

## MEN1：副甲状腺機能亢進症



## MEN1遺伝子



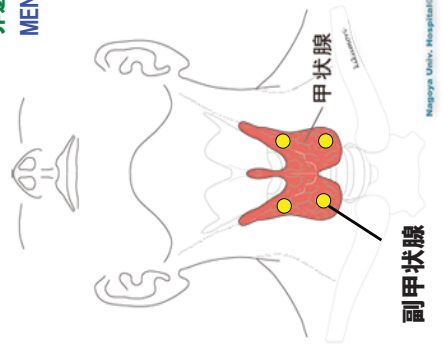
- 11番染色体長腕(11q13)に局在
- 610アミノ酸の核蛋白 menin をコード
- 既知の蛋白との構造的相同性はない
- Genotype-phenotype correlationはない
- 家族例では90%以上に変異が同定される

## 副甲状腺機能亢進症の治療方針

非遺伝性：腫大腺のみを摘出

MEN1：全腺を同定、摘出し、一部を自家移植

- 軽症例ほど副甲状腺は小さく見つけにくい
- 軽症・早期例の手術適応は悩ましい
- 手術を考慮する条件(散発性の場合)
  - ・高カルシウム (11.0 mg/dl)
  - ・尿路結石や骨折/骨密度低下、消化性潰瘍
  - ・若年例 (50歳未満)
- MEN1の場合は...
  - ・スクリーニングにより軽症のうちに見つかる
  - ・こうした患者はすべて「若年」
  - ・MEN1では散発例に比べて骨量低下が顕著

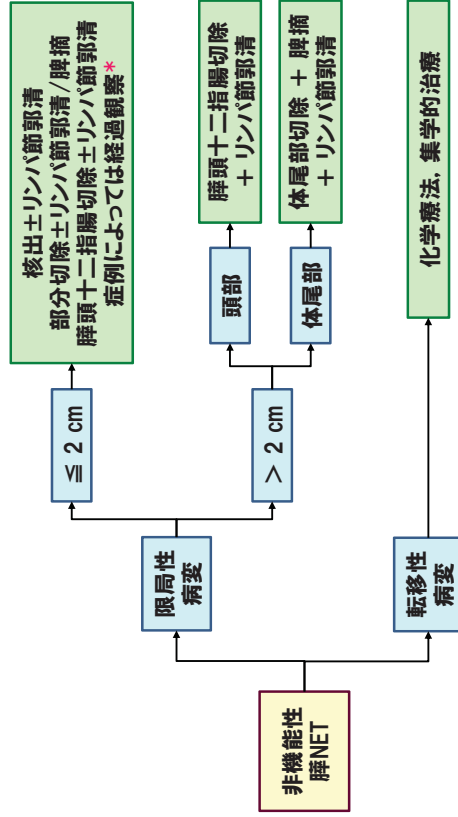


## MEN1の死因：主たる要因は膵NET

Risk of death	HR	p
Thymic tumor	4.64	0.002
Glucagonoma/VIPoma/somatostatinoma	4.29	0.005
Nonfunctioning PET	3.43	0.001
Gastrinoma	1.89	0.022
Adrenal tumor	1.72	0.064
Bronchial tumor	1.55	0.332
Pituitary tumor	1.17	0.536
Insulinoma	0.85	0.679

Coudet P et al. World J Surg 34: 249-255, 2010.

## 非機能性膵NETの治療方針 NCCN guideline Ver.2 2017



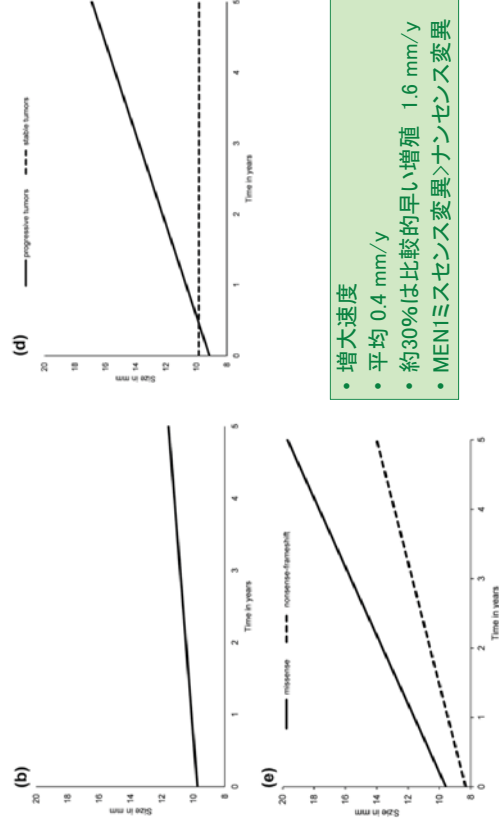
\*: 腫瘍径 ≤ 1cm, 偶発の発見, 手術リスク, 腫瘍局在, 臨床症状から判断.

## MEN1-膵NETの治療方針

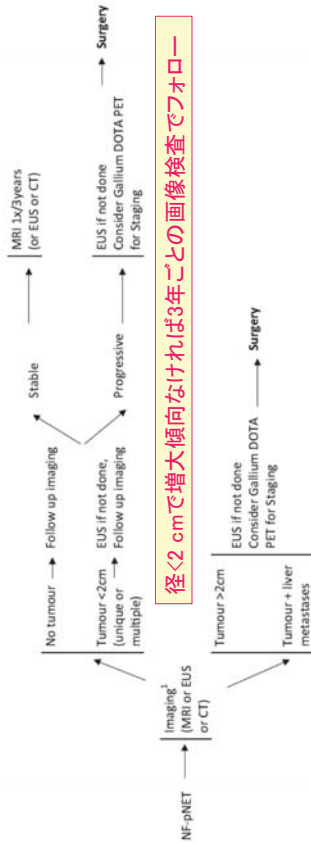
NCCN guideline Ver.2 2017

- 一般的に, MEN1の外科治療は散発例と同様.
- しかし, MEN1の特殊性はPD-NETの多発性. 多発例に対する手術の有用性はいまだ議論の余地がある.
- 多発例の手術の決断は複雑. ホルモン産生腫瘍を手術する時は, 術前に腫瘍局在を明らかにする. 以下の状況で手術が考慮される.
  - 薬剤治療に反応しない機能性腫瘍
  - 腫瘍径が1-2 cm以上
  - 6-12か月間に比較的急速に増大
- 手術前に超音波内視鏡による検索を推奨.
- MEN1の転移性腫瘍はしばしばnon-MEN1例に比べて増殖が遅い. 非機能性で経過が緩徐な例では経過観察も考慮できる.

## MEN1: 非機能性膵NETの増殖速度



## 非機能性膵臓膵管NETのフォローアップモデル



### Surgery

**Option 1:**  
Most conservative as possible including enucleation if feasible, sparing as much pancreatic tissue as possible. Depends on the number, size, position of NF-pNETs and presence of lymphnode or liver metastases.

**Option 2:**  
Thompson procedure (spleen-preserving distal pancreatectomy + enucleation of tumours in the head of the pancreas, (+ duodenal exploration in case of ZES)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>We favour MRI as the first imaging technique because it is not invasive (as compared to EUS) and non-ionizing (as compared to CT). Furthermore, EUS is more sensitive to detect small tumours but as we favour a conservative management for NF-pNETs < 2 cm, it is not necessary to actively search for very small tumours except for staging and/or in a pre-operative setting.  
<sup>2</sup>see also flowchart on ZES (Fig. 1)

Sadowski SM et al. Endocr Relat Cancer 10: T243-T260, 2017.

## 若年のMEN1変異保持者に対するサーベイランスは必要か？

- 発症前診断で変異陽性であった18歳以下の166例。
- いずれかのMEN1関連腫瘍の診断が確定されたのは20例(12%)。
  - 副甲状腺機能亢進症 9例
  - 膵臓膵管NET 8例(非機能性3例, インスリノーマ3例)
  - 下垂体腫瘍 6例(いずれも非機能性)
  - 気管支NET 1例
- 臨床症状を呈していたのは6例。

• 16歳以前に有症状もしくは重症病変が発生する可能性は極めて低い

→ サーベイランス開始は16歳まで遅らせてよいかもしれない

Manoharan J et al. World J Surg 41: 2026-2032, 2017.

## MEN1:定期検査

### 副甲状腺

8歳から血中Ca、インタクトPTHを年1回

術後 血中Ca、インタクトPTHを術後3年までは6か月ごと、その後は年1回

### 膵臓膵管

発症前 5歳から空腹時血糖、インスリン、20歳からガストリンを年1回  
10歳から腹部MRI/CTを2~3年ごと

術後 機能性腫瘍の場合、当該ホルモンを術後3年までは6か月ごと、その後は年1回  
腹部MRI/CTを1~2年ごと

### 下垂体

発症前 5歳からプロラクチン、IGF-1を年1回

MRIを3~5年ごと(有用性に関するエビデンスなし)

術後 機能性腫瘍の場合、当該ホルモンを術後3年までは6か月ごと、その後は年1回

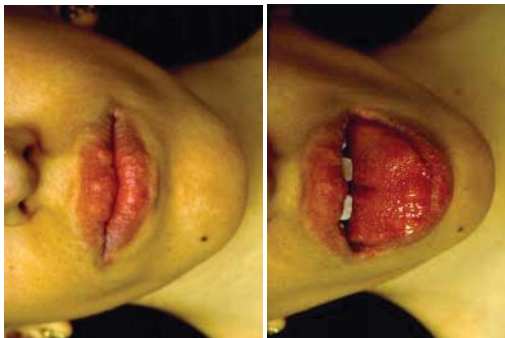
術後MRI経過観察の有用性は明らかでない

Thakker RV et al. J Clin Endocrinol Metab 98: 2990-3011, 2012.

# MEN2について



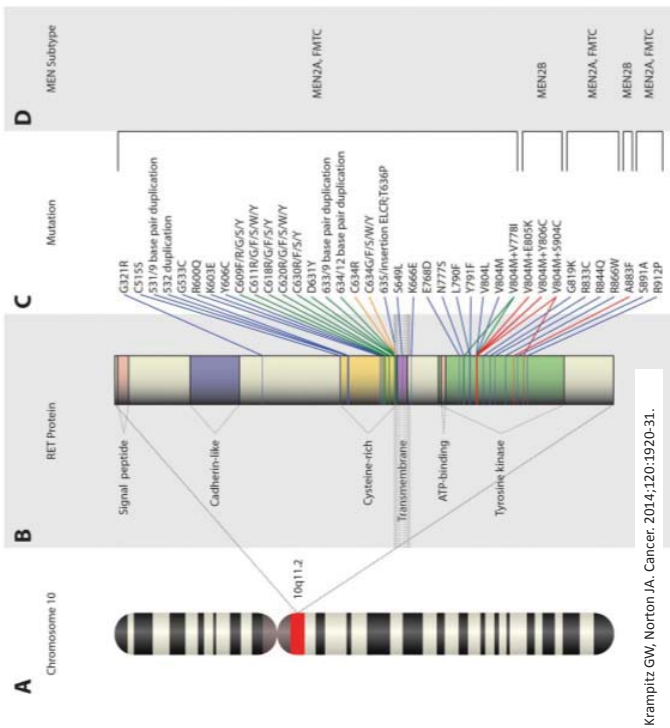
## MEN2Bの粘膜炎性腫



Mantucciello et al. J Pediatr. 38: 9, 2012.



Bania et al. Urol Nephrol Open Access. J 2: 00054, 2015.



## MEN2: 米国甲状腺学会(ATA)によるRETリスク分類

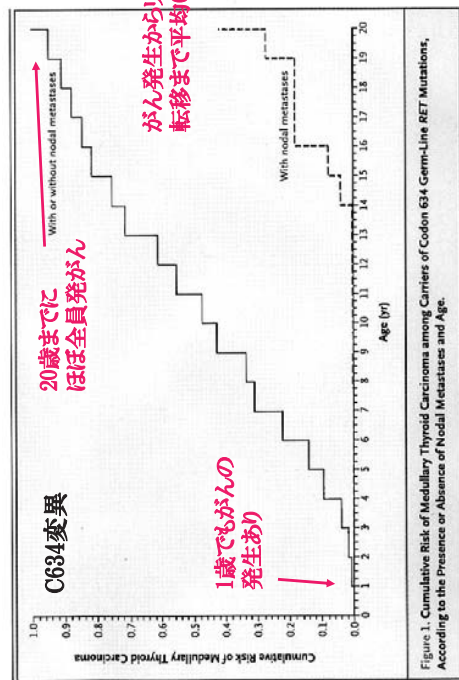
RET Mutation	2009 risk level	2015 risk level	PHEO	PHPT	CLA	HD
G533C	A	MOD	+	-	No	No
C609F/G/R/S/Y	B	MOD	+/++	+	No	Yes
C611F/G/S/Y/W	B	MOD	+/++	+	No	Yes
C618F/R/S	B	MOD	+/++	+	No	Yes
C620F/R/S	B	MOD	+/++	+	No	Yes
C630R/Y	B	MOD	+/++	+	No	No
D631Y	B	MOD	+++	-	No	No
C634F/G/R/S/W/Y	C	H	+++	++	Yes	No
K666E		MOD	+	-	No	No
E768D	A	MOD	-	-	No	No
L790F	A	MOD	+	-	No	No
V804L	A	MOD	+	+	No	No
V804M	A	MOD	+	+	Yes	No
A883F	D	H	+++	-	No	No
S891A	A	MOD	-	+	No	No
R912P	A	MOD	-	-	No	No
M918T	D	HST	+++	-	No	No

Wells SA Jr. Thyroid 25: 567-610, 2015.

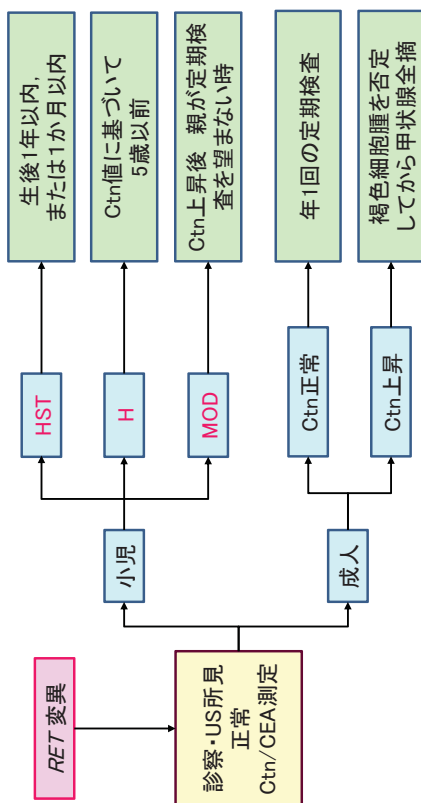
## MEN2の甲状腺腫がんは成人前から

### 20歳未満のRET変異保有者207例の解析

EUROMEN Study Group  
N. Engl J Med 349: 1517, 2003



## MEN2:ATAガイドラインによる甲状腺全摘術のタイミング



小児では遺伝型, 成人ではCtn値で判断

予防的手術を行うかどうかは問題ではない, いつ行うかが問題だ

Wells SA Jr. Thyroid 25: 567-610, 2015.

## MEN2: 予防的甲状腺全摘術の考慮点

### 利点

甲状腺髄様癌の発症を完全に予防

### 問題点

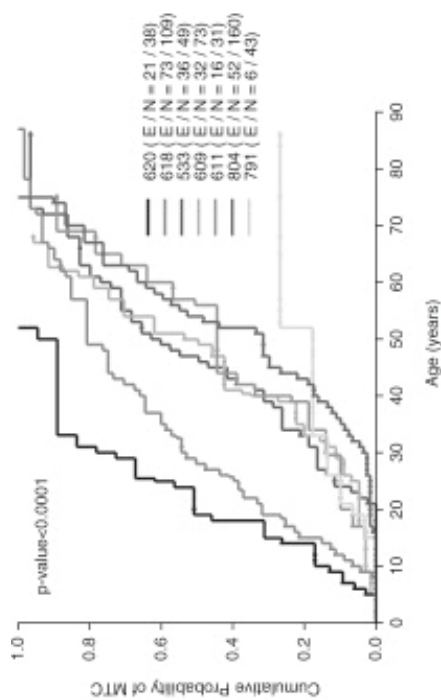
術後は生涯甲状腺ホルモン剤の内服が必要  
いざれにしても通院はずっと必要  
手術に伴うリスク

日本では発病していない人に対する治療は想定されていない

### 不明な点

手術時期と長期予後, QOLの関係  
遺伝性疾患についての理解と受容

日本では: 定期検査を行い, 発症が確認された時点で手術



Cumulative probability of MTC by age (years)

## 予防的甲状腺全摘術

	Wells 1994	Decker 1996	Dralle 1998	Machens 2003	Skinner 2005
症例数	13	11	75	207	50
年齢	20歳以下	20歳以下	19歳以下	20歳以下	19歳以下
病理 (%)					
正常	0	9.1	0	5.3	34
CCH	23.1	81.8	38.7	31.9	0
MTC	76.9	9.1	57.3	59.4	60
MTC+LN Meta	0	0	4	3.4	6

## 予防的甲状腺全摘術の合併症 オランダのグループによる後方視的解析

N (%) of total	Age at Surgery Groups			P	
	Total	<3 Years	3-6 Years		>6 Years
44 (100%)	9 (20%)	15 (34%)	20 (46%)		
Hypocalcemia	12 (27%)	4	5	3	ns
Transient hypocalcemia	9 (20%)	2	2	5	ns
Persistent hypocalcemia	14 (32%)	5	3	6	
Supplementation	9 (20%)	2	3	4	
Medication given	5 (11%)	3	-	2	
Oral calcium	7 (16%)	3	2	2	
intravenous calcium					
1.(25) OH vitamin D					

手術時年齢: 0-17歳

低カルシウム血症の頻度は年齢による差はない

3歳未満では入院期間が長くなる傾向

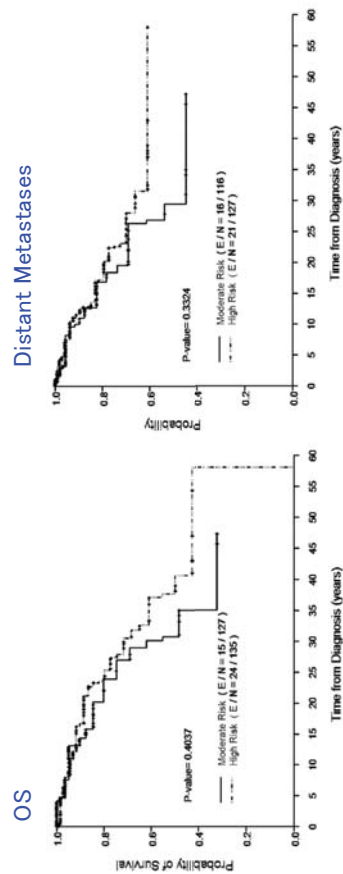
全例再発はない

3歳未満の予防的手術は勧めない

Kluijthout WP et al. Medicine 94: e1108, 2015.

## High risk群とModerate risk群の臨床経過

MD Anderson Cancer Center



Voss RK et al. J Clin Endocrinol Metab 102: 2807-2813, 2017.

## 血清カルシトニン基準値内の甲状腺髄様癌

OVERVIEW OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA PATIENTS WITH NORMAL PREOPERATIVE BASAL CALCITONIN LEVEL

Codon	n	Median age at thyroidectomy, years (range)	% Female	Median MTC size, mm (range)	Nodal status	Reference
533	1	34 (n/a)	100	NS	N0	(47)
609	8	44 (5-61)	50	2 (1-6)	N0 (n=7) NX (n=1)	(38,53), MDAACC
618	14	19 (9-49)	33	3 (1-18)	N0 (n=11) N1 (n=2) <sup>b</sup> NX (n=1)	(28,29,45,48), MDAACC
620	1	30 (n/a)	100	12 <sup>b</sup>	N0	MDACC
804	11	44 (26-63)	64	2 (1.5-9)	N0 (n=8) NX (n=3)	(22,26,33,37), MDAACC

<sup>a</sup>Lymph node metastases measured < 2 mm.

<sup>b</sup>Cytic.

n/a, not applicable; NS, not specified; MDACC, MD Anderson Cancer Center.

- コドン620では癌の直径が12mmのものがあった。
- コドン618では2mm未満だがN1の症例が認められた。

Rich TA et al. Thyroid 2014;24:1096-106.

## RET 変異と褐色細胞腫の浸透率

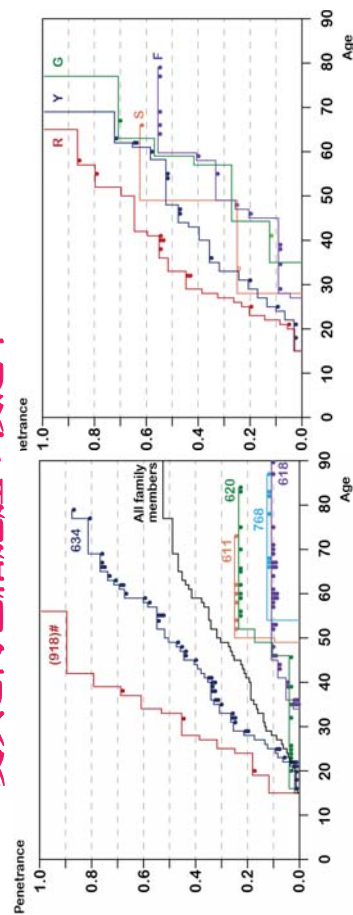


Figure 1

Figure 2

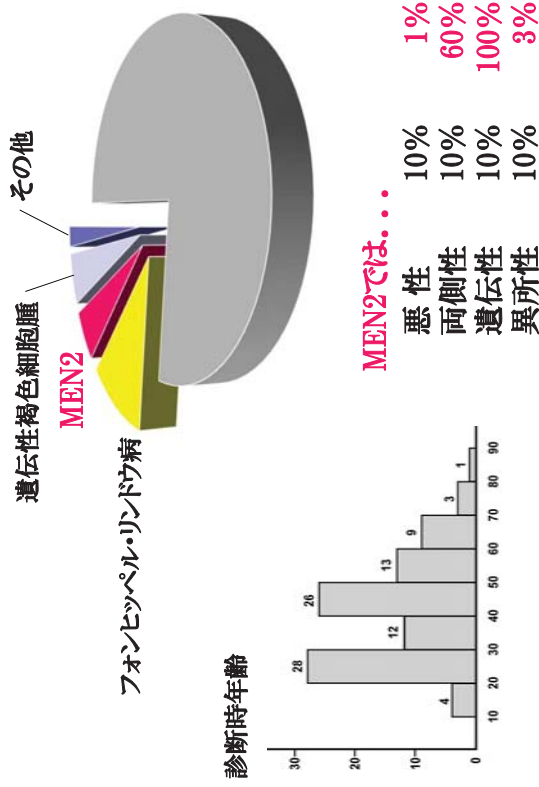
Imai T et al. Eur J Endocrinol, 168: 683-687, 2013.

カタコラミン測定と画像によるサーベイランス

11歳もしくは16歳から開始



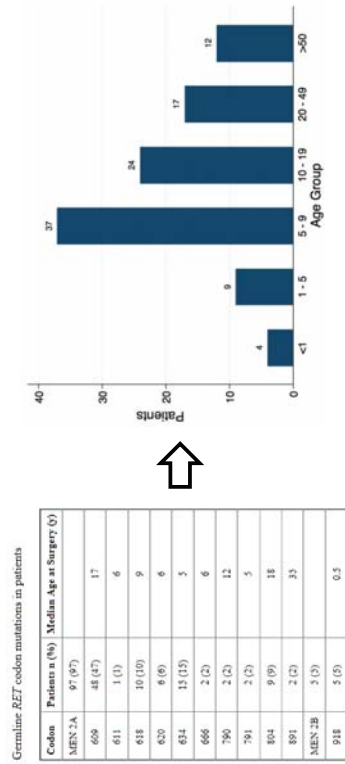
## 褐色細胞腫は25%が遺伝性



## MEN2:副甲状腺について

- MEN2のPHPTは浸透率が低い
  - 臨床的にも軽症例が多い
- ➔
- 予防的切除は考慮しない
  - 発症した場合は腫大腺のみ切除
  - サージベイズ開始は  
ATA-HST, ATA-Hでは11歳から  
ATA-MODでは16歳から

## RET遺伝子変異保因者の副甲状腺手術年齢



## Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome

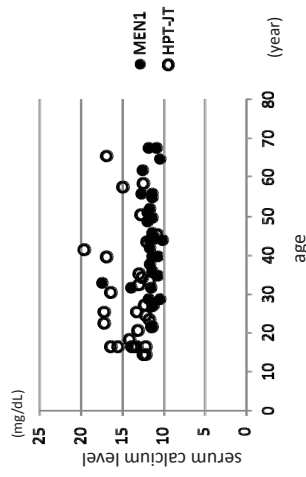
副甲状腺は通常単腺の腺腫 (>70%), 一部は副甲状腺癌 (15%)  
 上・下顎骨の骨線維腫 (25-50%)  
 他に腎嚢胞・腎過誤腫, まれに腎Wilms腫瘍 (20%)  
 良性・悪性の子宮腫瘍 (75%)

### HRPT2(CDC73) 遺伝子

RNAポリメラーゼII/PaT1複合体の構成要素  
 ヒストン蛋白修飾に関与

HPT-JT患者の50-75%, 家族性副甲状腺機能亢進症患者の  
 14%で病源性変異が同定される

## HPT-JTのサーバイランス



Shibata Y et al. Endocr J 62: 627-632, 2015.

### サーバイランス: 5-10歳から

毎年の生化学スクリーニング (カルシウム, PTH)  
 5年ごとのパノラマ撮影  
 5年ごとの腎エコー  
 生殖年齢に達した女性はエコーなどによる婦人科サーバイランス