

別紙 1

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊本 忠史

平成 30 年 5 月

目 次

I. 総括報告書

小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究 ---- 1

熊本忠史

(資料)なし

II. 分担研究報告書

1. 小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったガイドラインの整備に関する研究 ----- 4

田村智英子

(資料)なし

2. 小児に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイドラインの整備に関する研究/ガイドラインの作成指導 ----- 6

濱島ちさと

(資料)なし

3. 小児に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイドラインの整備に関する研究/各遺伝性腫瘍のレビューワーク ----- 11

熊本忠史

(資料)下記のレビューワーク

1. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI----- 13
2. Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions ----- 16
3. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders ----- 22
4. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood ----- 26
5. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome ----- 34
6. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1 ----- 40
7. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome ----- 48
8. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations

in Childhood -----	56
9. PTEN, DICER1, FH and their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood -----	68
10. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk -----	78
11. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient -----	82
12. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance ----	94
13. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood -----	106
14. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma -----	120
15. Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood -----	128
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	133

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
総括研究報告書

小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究

研究代表者 熊本忠史 国立がん研究センター中央病院医長

研究要旨

本研究の目的は、我が国においてがんゲノム医療提供体制を実装するために、特に小児期およびAYA世代に発症する遺伝性腫瘍に焦点を当て、それらを横断的に扱う診療ガイドライン(GL)を整備し、政策として提言することである。これを達成するため、(1)小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGL、(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備を主要研究目標とした。(1)(2)ともにH29年度は遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLi-Fraumeni症候群(LFS)について研究を開始した。(1)は遺伝カウンセリングの要点をまとめた「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」と患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニー症候群について」の草案を作成した。(2)はLFS診療GLのAnalytic FrameworkとClinical Questionを作成し、現在Systematic Reviewを行っている。一方各小児遺伝性腫瘍については、米国がん学会がClinical Cancer Research誌に公表した、推奨がんサーベイランス法を中心とした小児遺伝性腫瘍のフォローアップとケアの基準に関する17件の論文のレビューワークを行った。

研究分担者：

中川原章 佐賀医療センター好生館
理事長
恒松由記子 順天堂大学特任教授
金子安比古 埼玉県立がんセンター
非常勤医員
鈴木茂伸 国立がん研究センター科長
川井章 国立がん研究センター科長
田尻達郎 京都府立医科大学教授
中野嘉子 国立がん研究センター
特任研究員
真部淳 聖路加国際大学医長
高木正稔 東京医科歯科大学教授
服部浩佳 名古屋医療センター室長
宮坂実木子 国立成育医療センター医長
野崎太希 聖路加国際大学臨床准教授
滝田順子 東京大学准教授
船戸道德 長良医療センター医長
伊藤道哉 東北医科薬科大学准教授
田村智英子 FMC東京クリニック部長
田代志門 国立がん研究センター室長
掛江直子 国立成育医療研究センター
室長
濱島ちさと 国立がん研究センター室長

A. 研究目的

我が国においてがんゲノム医療提供体制を実装するために、特に小児期およびAYA世代に発症する遺伝性腫瘍に焦点を当て、それらを横断的に扱う診療ガイドライン(GL)を整備し、政策として提言することである。これを達成するため、(1)小児に遺伝学的

検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGL、(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備を主要研究目標とした。

B. 研究方法

(1)小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったGLの整備：

本邦、および、米国の遺伝カウンセラーの資格を持つ田村を主研究担当者としたLFS班(熊本、恒松、中野、田代、掛江)グループ会議において、LFSに対する遺伝カウンセリングの整備を開始した。国内外の遺伝性腫瘍の指針、研究などを吟味して、遺伝カウンセリングの要点をまとめ、また、LFS患者およびその家族に対する説明文書・アセント文書を作成することとした。

(2)多岐に渡る遺伝性腫瘍を個別に扱ったGLの整備：

(2-1)LFSの診療GLの作成：GL作成のエキスパートである濱島の指導の下、LFS班グループ会議でAnalytic Framework (AF)およびClinical Question (CQ)を作成し、有識者会議(全体会議)での評価を経たのちに、Systematic Review (SR)班(濱島他研究協力者3名)においてSRを行い、Evidence Reportを作成する。これに基づいてCQに対する推奨・GLを作成する。

(2-2)遺伝性網膜芽細胞腫(RB)のGL作成：LFSのGL作成手順を参考に(RB)班(鈴木、服部、熊本)グループ会議にてAFとCQを作成、SR班

によるSRの後に、GLを作成する。
(2-3) 多岐にわたる遺伝性腫瘍のGLの整備：米国がん学会がH29年6、7月にClinical Cancer Research誌に公表した小児期/AYA世代に発症する遺伝性腫瘍の推奨サーベイランス法を中心とした、フォローアップとケアの基準に関する17件の論文のうち15件について、研究協力者を含め26名を担当者として配置し、レビューワークを行った。これらを論文化し邦文雑誌に投稿する。また学会・研究会・講演会などを通して情報発信する。

(3)遺伝性腫瘍診療の実態調査：
当初の研究項目にはあげなかったが、本邦における小児遺伝性腫瘍診療の実態を明らかにし、今後の研究課題を探索することを目的に、中野を主研究担当者として、小児がん診療施設を対象にアンケート調査を行うこととした。

(倫理面への配慮)

本研究は主として公開されている既存の文献・web・データベース等の情報の収集・分析と、内外の有識者からの意見・情報聴取、その他、研究代表者・分担者・協力者のexpert opinionに基づいて、小児ならびにAYA世代の遺伝性腫瘍患者および家族を支援するGLを整備することを目的としており、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針等の医学研究の各種倫理指針等の適用対象外である。

C. 研究結果

(1)LFSの遺伝カウンセリングの留意事項をまとめた「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」、および、患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニー症候群について」の草案を作成した。

(2-1)AFとCQを作成し、SR班にて1,500件を超える文献のAbstract Reviewを行った。現在選択した文献の全文Reviewを実施している。

(2-2)平成30年度に開始予定

(2-3)15件の論文のレビューワークを実施し、有識者会議での評価を終了した。現在、論文化を行っている。

(3)中野、恒松、熊本によりアンケート原案を作成し、有識者会議および本研究班メンバーリスト上での検討を踏まえ最終案を作成した。日本小児血液・がん学会理事会の承認を得た上で、同学会112研修施設施設長に対してアンケート用紙をメール配信した。

現在集計中である。

D. 考察

近年、次世代シーケンサー解析により小児がん患者の約10%に既知のがん易罹患性遺伝子(CPG)の生殖細胞系列病的バリエーションが検出されたとする報告が続き、遺伝的背景を持つ小児がんは従来考えられていたより多いと想定されている。本邦でも研究や個人向けゲノム解析サービス等のパネル診断検査が普及すると、本人および血縁者の、いわゆるIncidental/Secondary findings (IF/SF)例が出現し、アットリスクにある小児が問題となる。またがん以外の疾患の小児のCPG病的バリエーションのIF/SF例も含めるとCPG病的バリエーションを有する小児はわが国でも増加するものと推測される。このような遺伝学的診断技術の進歩に対し、個々の遺伝性腫瘍の診断、治療、フォローアップ体制は未整備である。各学会・研究会における本研究の経過報告では、臨床医の本研究に対する強い興味・期待が明らかとなった。

本研究においては、多岐にわたる小児遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリング、診療ガイドラインの整備を目標としているが、小児遺伝性腫瘍において最も高頻度に診断されるであろうLFSを中心にこれらの整備を開始したことは妥当であると考ええる。他の小児遺伝性腫瘍についても米国がん学会の推奨サーベイランス法を中心としたフォローアップ、ケアの基準をレビューし論文化、公表することは、臨床医の遺伝性腫瘍診療に一定の基準を知らしめることとなり、有意義であると考ええる。

E. 結論

LFSの遺伝カウンセリングの留意事項をまとめた「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」、および、LFS患者およびその家族への説明文書「リー・フラウメニー症候群について」の草案を作成した。

診療GLの整備研究では、LFSのAFとCQを作成し、SRを実施中である。RBについてはLFSのGL作成を参考にしてGL作成を開始する。各遺伝性腫瘍に対しては、米国がん学会が策定した推奨サーベイランス、ケアの基準のレビューワークを完了し、現在論文化作業中である。

当初の研究計画にはなかったが、本邦における小児遺伝性腫瘍診療の実態を明らかにし、今後の研究課題を探索する目的で、小児がん診療施設に対してアンケート調査を実施した。

以上の研究は我が国のゲノム医療診療体制を実装するための基盤整備につながる。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

熊本忠史. 日本小児がん研究グループ(JCCG)総会. 平成29年6月17日. 東京
熊本忠史. 東京小児がん研究グループ(TCCSG)例会. 平成29年7月15日. 東京
熊本忠史. 第23回日本家族性腫瘍学会学

術集会. 平成29年8月4日. 札幌
熊本忠史. 第47回小児血液腫瘍症例検討会. 平成29年9月9日. 東京
熊本忠史. TCCSG例会. 平成29年10月28日. 東京
熊本忠史. JCCG総会. 平成29年11月24日. 名古屋
熊本忠史. TCCSG例会. 平成30年3月3日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを
横断的に扱ったガイドラインの整備に関する研究

研究分担者	田村智英子	FMC東京クリニック部長
研究代表者	熊本忠史	国立がん研究センター中央病院医長
研究分担者	恒松由記子	順天堂大学特任教授
	中野嘉子	国立がん研究センター特任研究員
	田代志門	国立がん研究センター室長
	掛江直子	国立成育医療研究センター室長

研究要旨

小児に遺伝学的検査を実施する際の小児およびその家族に対する遺伝カウンセリングを横断的に扱ったガイドラインを整備することを目的に、遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLi-Fraumeni症候群に対する「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」と「リー・フラウメニー症候群について」の作成を開始した。国内外の遺伝カウンセリングを吟味しそれぞれの草案を作成した。全体会議での討論を経て最終案を作成し、公表・情報発信する。

A. 研究目的

がん治療における分子標的療法の標的となる遺伝子体病的バリエーションを検出することを目的に、一度に多遺伝子解析を行うクリニカル・シーケンスが普及し始めている。クリニカル・シーケンスの目的は主にがん細胞の体細胞系列病的バリエーションを検出することであるが、Incidental/Secondary findings (IF/SF)としてがん素因遺伝子(CPG)の生殖細胞系列病的バリエーションが検出される、すなわち遺伝性腫瘍と診断される場合がある。遺伝性腫瘍の診療ではとくに未成年者で多くの倫理的・法的・社会的問題(ELSI)があり、さまざまな遺伝性腫瘍を横断的に扱った遺伝カウンセリングの整備することを目的とした。

B. 研究方法

本研究ではまず、遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLi-Fraumeni症候群(LFS)の小児患者に対する遺伝カウンセリングの整備研究を開始した。LFSに対する遺伝カウンセリングの要点をまとめた「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」と、実際の遺伝カウンセリングの際に使用する説明文書「リー・フラウメニー症候群について」を作成することとした。後者は成人や代諾者に対する説明文書だけでなく、小児を対象としたアセント文書もまた作成する。

IF/SFへの対応などを含む遺伝カウンセリングの際の留意事項については、Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counseling (Schneider, KA著)、Amer-

ican College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)の指針(Genetics in Med. 2013;15:565, 同2017;19:249)、American Society of Clinical Oncology (ASCO)の指針(J Clin Oncol. 2015;33:3660)、AMEDゲノム医療実用化推進事業「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」(研究開発代表者中釜斉)の研究報告書、AMEDゲノム創薬基盤推進研究事業「ゲノム情報研究の医療への実利用を促進する研究」(研究開発代表者小杉真司)の「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」などを参照した。また小児に対する遺伝カウンセリングの留意事項については、恒松の著書「家族性腫瘍診療・研究の倫理的課題」(家族性腫瘍.2015;15:23)や、「家族性腫瘍学の倫理的・法的・社会的課題」(日本臨床.2015;73(Suppl 6):595)などを参照した。

草案を作成し、全体会議やがんの子どもを守る会での吟味、日本小児血液・がん学会や日本家族性腫瘍学会、日本小児がん研究グループ(JCCG)などでの評価、さらには本研究内で別途研究が進行中の「リー・フラウメニー症候群の診療ガイドライン」と整合性を図った後に最終案を作成し、公表・情報発信する。

C. 研究結果

1. 「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」

草案を作成した。遺伝カウンセリングの留意点として、多様ながん発症リスクを

抱えた人々の気持ちを理解しようとするこの必要性、小児期発症のがんを扱うことの特殊性に配慮、子どもにおける遺伝学的検査、子どもにいつ伝えるか話し合い実行につなげる、遺伝学的検査結果の報告書を渡しておくことの重要性、生命保険等の問題、家族歴が顕著でない状況での配慮、TP53遺伝子の遺伝学的検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合、グリーフ過程の支援を挙げ、それぞれについて解説を加えた。

2. 「リー・フラウメニー症候群について」

草案を作成した。説明項目として、この資料をお読みいただきたい方、発がんの要因とがんの遺伝について、遺伝性腫瘍のいろいろ、遺伝性腫瘍の特徴、遺伝性腫瘍を疑う場合、リー・フラウメニー症候群の特徴、リー・フラウメニー症候群の遺伝、リー・フラウメニー症候群の遺伝学的検査について、TP53遺伝子の検査を実施する状況と予想される結果、リー・フラウメニー症候群と診断することのメリットとデメリット、リー・フラウメニー症候群の方々における治療法、予防策、(11)遺伝学的検査を受けない場合には、を挙げ、それぞれ理解し易い文章で説明を加えた。

D. 考察

LFSは新生児期から成人に至るまで、あらゆる種類のがんを異時性に、時には同時に発症する。発がん物質や放射線照射に対する発がん感受性が高く、LFSであることを知ることは、小児がん患者の治療方針に影響を与える。また発端者のみならず血縁者の生命予後にも影響する。したがって小児がん患者に対するクリニカル・シーケンスにおいて、IF/SFとしてTP53病的バリアントが検出された場合、患者や家族への

結果開示は回避できないものであろう。このようなIF/SF開示への本研究班の見解に対する、各種学会、患者会などの評価が必須である。

LFSは小児期にがんを発症することが多いため、TP53遺伝学的検査は小児期に行うことが推奨される。米国がん学会では出生後早々の遺伝学的検査を推奨している。したがって、遺伝カウンセリングは実際には患者とその親が対象となる。親は子どもが遺伝性腫瘍であることをしばしば子どもに伝えないことがあり、遺伝学的検査前に、子どもが「遺伝」について理解可能な年齢（小学校低学年）になったら遺伝カウンセリングを開始し、定期的にこれを行っていくこと、思春期頃には遺伝学的検査結果の開示すること、あるいは、開示を受ける意思を問うこと、などを説明する必要がある。

E. 結論

国内外の資料を参考に、LFS患者に対する遺伝カウンセリングの要点をまとめた「リー・フラウメニー症候群の遺伝カウンセリングの手引き」と、患者およびその家族に対する説明文書「リー・フラウメニー症候群について」の草案を作成した。各種学会、家族会などの評価を経て最終案を作成し、公表・情報発信することは、本邦における遺伝性腫瘍診療の基盤を形成することにつながる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

小児期に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイドラインの整備に関する研究
/ガイドラインの作成指導

研究分担者 濱島ちさと 国立がん研究センター検診研究部室長

研究要旨

本研究では、国際標準のガイドライン(GL)作成方法をベースとして、希少疾患のGL作成方法を確立するため、Li-Fraumeni症候群の診断とサーベイランスに関する診療GLを作成する。このため、小児がん専門医や遺伝子カウンセラーへのヒアリングを行い、Systematic Reviewに用いる小児がん患者と患者家族を対象としたAnalytic Framework (AF)に対応するClinical Questionを作成した。このAFに基づき文献レビューを開始した。

A. 研究目的

小児遺伝性腫瘍は、生涯にわたるがん発症のリスクがあり、その疾病負担は極めて大きい。しかし、罹患率は低く、科学的根拠が乏しいことから、専門家の意見や経験に基づく医療が提供されてきた。近年、米国で専門家の意見を集約し、その成果をまとめた結果が公表されたが、エビデンスレポートとしても科学的根拠の評価は不十分である。

希少疾患は罹患率が低く、評価研究の実施が困難な希少疾患の科学的根拠は不十分であり、ガイドライン(GL)作成は進んでいない。しかし、診療GLの普及に伴い、希少疾患についても科学的根拠に基づくGLの必要性が認識されつつある。小児遺伝性腫瘍についても、その重要性から、科学的根拠のみならず多面的視野からの診療GL作成が検討され始めている。

我が国においても遺伝子検査の普及に伴い、リスクとなる遺伝子は発見される機会が増加しているが、その後の経過観察には必ずしも統一見解はなく、各専門家の判断に委ねられている。特に、小児遺伝性腫瘍は、我が国において罹患率が低く、学会ではGL作成の優先順位が低い。しかし、小児遺伝性腫瘍の経過観察は、小児期のみならず成人以降にも継続するために、小児科のみならず横断的な診療GLを作成が必要である。さらに、長期に渡る経過観察を可能とする経済的支援のため医療経済学的検討も求められている。こうした状況にあって、小児遺伝性腫瘍の診療GLの作成することにより、診断・サーベイランスの標準化とともに、小児科以外の関連の専門科との連携・協調を進めることができる。また、科学的根拠に基づくGLに基づく医療を提供し、次なる研究課題を提示することは、今後の小児遺伝性腫瘍の医療の展開の基盤となりうる。

そこで、本研究では、国際標準のGL作成方法をベースとして、専門家の意見や我が国における疾病負担、不利益、社会的経済的要因、患者の価値観(value)に配慮した希少疾患のGL作成方法を確立し、小児遺伝性腫瘍への適応を目的とする。

B. 研究方法

国際標準のGL作成方法をベースとして、希少疾患のGL作成方法を確立するため、遺伝性腫瘍のプロトタイプであるLi-Fraumeni症候群(LFS)の診断とサーベイランスに関する診療GLの作成から開始する。

- 1) LFSを対象として、Systematic Review (SR)を行う。その準備として、LFSの遺伝学的検査、サーベイランスに至る流れ図Analytic Framework (AF)を作成し、各段階におけるClinical Question (CQ)を設定する。
- 2) PubMedを始めとする複数の検索エンジンを用いて、CQに対応する文献を検索し、2段階レビュー(Abstract、本文)を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は文献レビューに基づく検討であり、個人情報を取り扱っていない。

C. 研究結果

- 1) SRを行うため、小児がん専門医や遺伝子カウンセラーへのヒアリングを行い、小児がん患者と患者家族を対象としたAFに対応するCQを作成した(図1、図2)。AFに基づき、文献レビューを開始した。また、サーベイランスの判断基準となる、LFSにおけるがん種別の発症率については、AF外のCQとして、検討することとした(表1)。
- 2) CQに対応してSRを開始した。

D. 考察

我が国においても遺伝子検査の普及に伴い、リスクとなる遺伝子は発見される機会が増加しているが、その後の経過観察には必ずしも統一見解はなく、各専門家の判断に委ねられている。特に、小児遺伝性腫瘍は、我が国において罹患率が低く、学会では診療GL作成の優先順位が低い。しかし、小児遺伝性腫瘍の経過観察は、小児期のみならず成人以降にも継続するため、小児科のみならず横断的な診療GLの作成が必要である。さらに、長期に渡る経過観察を可能とする経済的支援のため医療経済学的検討も求められている。

小児遺伝性腫瘍の診療GLを作成することにより、診断・サーベイランスの標準化とともに、小児科以外の関連の専門科との連携・協調を進めることができる。また、科学的根拠に基づくGLに基づく医療を提供し、次なる研究課題を提示することは、今後の小児遺伝性腫瘍の医療の展開の基盤となりうる。

小児遺伝性腫瘍については、これまで科学的根拠に基づくGLは作成されていない。また、小児疾患全体から見ても、罹患率が低く、科学的根拠も乏しいことから、学術団体が作成する診療GLでは優先度も高くない。しかし、生涯にわたる疾病負担が極めて大きい小児遺伝性腫瘍は、医療保険の枠組みを超えた継続的支援が求められている。

本研究では、国際標準に基づくSRに基づき、小児遺伝性腫瘍の科学的根拠を評価し、専門家の意見と調整しつつ、小児遺伝性腫瘍サーベイランスの利益と不利益を検討する。さらに、社会的経済的要因、患者の価値観(value)を含め、多面的視野を考慮する。この成果は、これまでの単なる専門家偏重の意見集約から、科学的根拠と専門家の意見の両者を勘案し、さらに患者の視点を加えることで、現段階でベストアベイラブルな医療を提示することができる。さらに、医療経済学的検討を行い、現在、医療保険でカバーされていないサーベイランスの保険適応の可否を検討することで、小児遺伝性腫瘍患者への継続支援の根拠とそれに要する費用負担を明確にする。

最終的には、小児遺伝性腫瘍の医療の質改善に向けて、その政策決定プロセスを明確にすることにより、希少疾患への継続的支援の必然性を明らかにし、遺伝性小児がんの医療サービス改善とQuality of Lifeの向上を目指す。

E. 結論

本研究では、国際標準のGL作成方法をベースとして、希少疾患のGL作成方法を確立

するため、LFSの診断とサーベイランスに関する診療GLを作成する。このため、小児がん専門医や遺伝子カウンセラーへのヒアリングを行い、SRに用いる小児がん患者と患者家族を対象としたAFと対応するCQを作成した。AFに基づき、文献レビューを開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sano H, Goto R, Hamashima C: Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan? PLoS ONE. 12(7):e0180819. (2017.7.13)
- 2) Hamashima C, Narisawa R, Ogoshi K, Kato T, Fujita K: Optimal interval of endoscopic screening based on stage distributions of detected gastric cancers. BMC Cancer. 17:740, (2017.11.9.)
- 3) Hamashima C, Sano H: Association between age factors and strategies for promoting participation in gastric and colorectal cancer screenings. BMC Cancer. 18:345, (2018.03.27.)
- 4) Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshi K, Hamashima C: Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese woman: A systematic review and meta-analysis. Cancer Science. (2018.03.31.) doi: 10.1111/cas.13549
- 5) Hamashima C: Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan. Jpn J Clin Oncol. 48(3):278-286 (2018.1.5.) doi: 10.1093/jjco/hyx190.

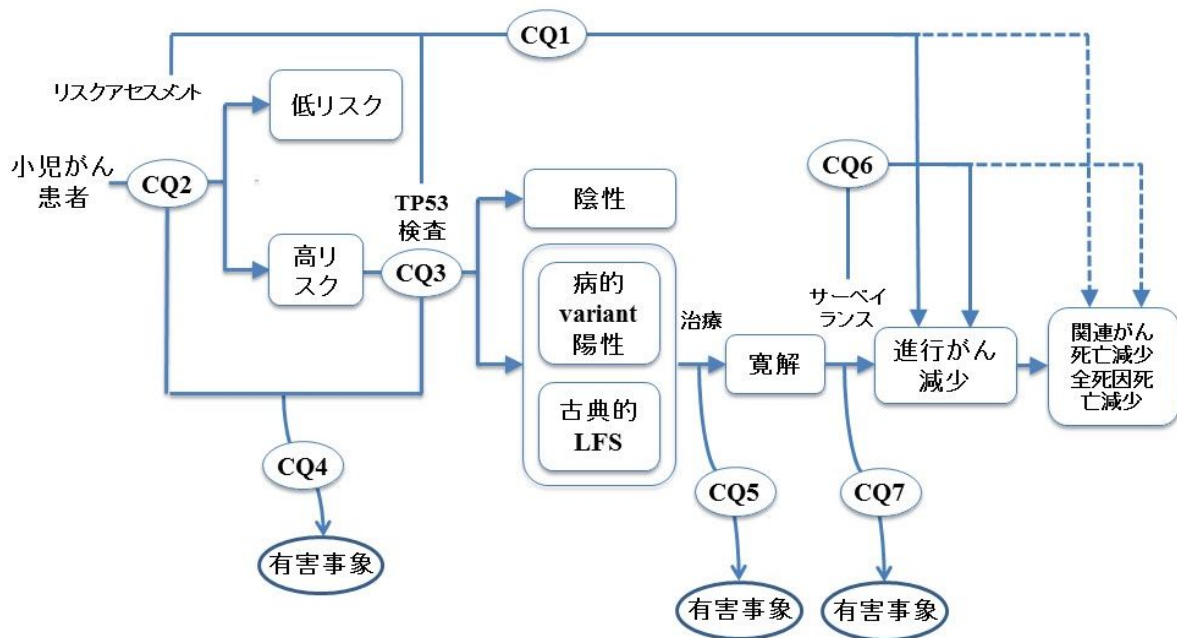
2. 学会発表 なし

- 1) Hamashima C: Quality assurance of evidence-based gastric cancer screening in Japanese communities. The Cancer and Primary Care Research International Network. (2017.4.19) Edinburgh, England
- 2) Hamashima C: Oversupply of CT and MRI equipment, but undersupply of mammography equipment in Japan. In International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 22nd Annual International Meeting. (2017.5.23.) Boston, USA
- 3) Hamashima C, Goto R: Potential cap

- acity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA
- 4) Hamashima C, Shabana M, Osaki Y, Okada K: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening: 6-years follow-up of a population-based cohort study. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA
 - 5) Hamashima C, Narisawa R: Overdiagnosis on endoscopic screening for gastric cancer in Japan. International Cancer Screening Network 2017. (2017.6.20.) Bethesda, USA.
 - 6) Hamashima C: Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. 12th World Congress of the International Health Economics Association. (2017.7.7-11.) Boston, USA
 - 7) Hamashima C: Rapid dissemination of *H. pylori* eradication for chronic gastritis among asymptomatic people. 5th International Preventing Overdiagnosis Conference. (2017.8.17) Quebec, Canada.
 - 8) Hamashima C: The policy of HPV Vaccine in Japan. HPV Vaccine and Cervical Cancer Prevention Control Forum. (2017.9.9) Tainan, Taiwan.
 - 9) Hamashima C: ROC analysis of prediction for gastric cancer development using serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody tests. 2017 Global Evidence Summit. (2017.9.13-16), Cape Town, South Africa
 - 10) Hamashima C: Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening based on a population-based cohort study. 2017 Global Evidence Summit. (2017.9.13-16), Cape Town, South Africa
 - 11) Hamashima C: Screening Strategies for NCDs in Japan: New screening system for gastric cancer screening. 2017 Global Health Forum in Taiwan. (2017.10.22.), Taipei, Taiwan
 - 12) Hamashima C: Optimal interval of endoscopic screening based on stage distribution of detected gastric cancer. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 20th Annual European Congress. (2017.11.6.), Glasgow, Scotland
 - 13) 濱島ちさと: Gastric cancer screening: Current issues and future perspective. 教育講演3「胃癌の予防と検診：現状と展望」、第90回日本胃癌学会総会 (2018.3.8)、東京
3. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし

図1 Analytic Framework: 小児がん患者 (A)

Analytic Framework: 小児がん患者 (A)

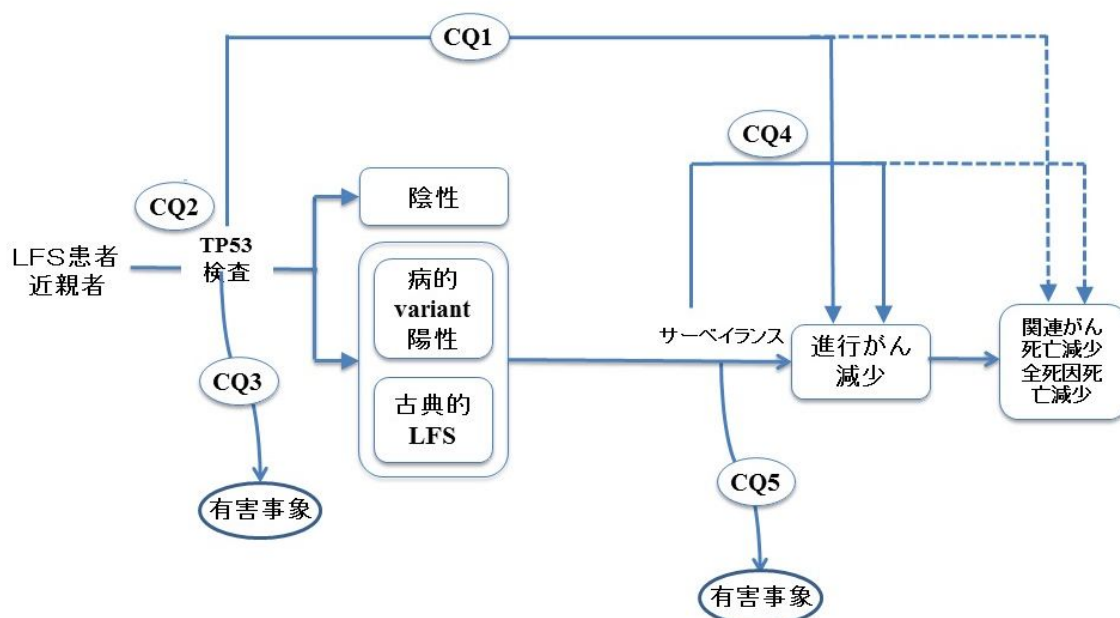


Clinical Questions

- CQ1. 小児がん患者にLFSスクリーニング（リスクアセスメント、TP53）を行うことにより、進行がん罹患率（がん死亡率・全死因死亡率）を減らせるか
- CQ2. 小児がん患者にリスクアセスメント(Chompret基準など)を行うことにより、LFSリスクを識別できるか
- CQ3. 小児がん患者にTP53検査を行うことにより、LFS関連がん発症を予測できるか（感度・特異度・発見率・相対リスクなど）
- CQ3_1. 病的variant別にLFS関連がん発症を予測できるか（発見率・相対リスクなど）
- CQ3_2. 発症するがんを予測できるか（発見率・相対リスクなど）
- CQ3_3. がん発症年齢を予測できるか（発見率・相対リスクなど）
- CQ4. 小児がん患者に遺伝子スクリーニング（リスクアセスメント、TP53）による有害事象はあるか（偽陰性・偽陽性、心理的不安）
- CQ5. 治療の有害事象
- CQ5_1. 放射線療法により二次がんの発症が増えるか
- CQ5_2. 特定の抗がん剤（エトポシド、アルキル化剤など）により二次がんの発症が増えるか
- CQ6. 小児がん寛解した患者を対象としたサーベイランスを行うことにより、全部位あるいは特定部位進行がん罹患率（全がん死亡率・特定部位がん死亡率・全死因死亡率）を減らせるか）
- CQ7. 小児がん寛解した患者を対象としたサーベイランスによる有害事象はあるか（偽陰性、偽陽性、過剰診断、心理的不安）

図2 Analytic Framework: LSF患者近親者(B)

Analytic Framework: LSF患者近親者(B)



Clinical Questions

- CQ1. LSF 患者近親者にLSFスクリーニング (TP53) を行うことにより、進行がん罹患率 (がん死亡率・全死因死亡率) を減らせるか
- CQ2. LSF 患者近親者にTP53検査を行うことにより、LSF関連がん発症を予測できるか (感度・特異度・発見率・相対リスクなど)
 CQ2_1. 病的variant別にLSF関連がん発症を予測できるか (発見率・相対リスクなど)
 CQ2_2. 発症するがんを予測できるか (発見率・相対リスクなど)
 CQ2_3. がん発症年齢を予測できるか (発見率・相対リスクなど)
- CQ3. LSF 患者近親者にTP53検査を行うことによる有害事象はあるか (偽陰性・偽陽性、心理的不安)
- CQ4. TP53検査陽性のLSF 患者近親者にサーベイランスを行うことにより、全部位あるいは特定部位進行がん罹患率 (全がん死亡率・特定部位がん死亡率・全死因死亡率) を減らせるか
- CQ5. TP53検査陽性のLSF 患者近親者にサーベイランスによる有害事象はあるか (偽陰性、偽陽性、過剰診断、心理的不安)

表1. 番外のClinical Questions

LSF 患者からがん発症例
 1) がんの種類
 2) がん罹患率
 3) がん発症時期

研究方法
 1) 介入なし
 2) 前向き：コホート、ケースシリーズ
 2) 前向き：コホート、ケースシリーズ

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

小児期に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイドラインの整備に関する研究
/各遺伝性腫瘍のレビューワーク

研究代表者	熊本忠史	国立がん研究センター中央病院医長
研究分担者	中川原章	佐賀医療センター好生館理事長
	恒松由記子	順天堂大学特任教授
	金子安比古	埼玉県立がんセンター非常勤医員
	鈴木茂伸	国立がん研究センター中央病院科長
	川井章	国立がん研究センター中央病院科長
	田尻達郎	京都府立医科大学教授
	中野嘉子	国立がん研究センター特任研究員
	真部淳	聖路加国際大学聖路加国際病院医長
	高木正稔	東京医科歯科大学教授
	服部浩佳	名古屋医療センター室長
	宮坂実木子	国立成育医療センター医長
	野崎太希	聖路加国際大学聖路加国際病院臨床准教授
	滝田順子	東京大学准教授
	舩戸道徳	長良医療センター医長
	田村智英子	FMC東京クリニック部長
研究協力者	平林真介	聖路加国際大学聖路加国際病院常勤嘱託医
	矢形寛	埼玉医科大学総合医療センター教授
	嶋田明	岡山大学准教授
	藤井克則	千葉大学講師
	矢尾正祐	横浜市立大学教授
	櫻井晃洋	札幌医科大学教授
	村松秀城	名古屋大学助教
	川久保尚徳	国立がん研究センター中央病院医員
	中山佳子	信州大学講師
	菱木知郎	国立がん研究センター中央病院医長

研究要旨

多岐にわたる小児遺伝性腫瘍の診療ガイドラインを整備することを目的として、米国がん学会が2017年6-7月にClinical Cancer Research誌に17件の論文として公開した、遺伝性小児がんの至適なサーベイランスとケアの基準のレビューワークを実施した。現在邦文学会誌に投稿すべく総説論文を作成中である。

A. 研究目的

近年の次世代シーケンサー解析により小児がん患者の約10%に既知のがん素因遺伝子(CPG)の生殖細胞系列病的バリエーションが検出されたとする報告が続いており、今後CPG病的バリエーションを有する小児はわが国でも増加するものと推測される。2016年10月、米国がん学会(AACR)の分科会としてChildhood Cancer Predisposition Workshop (CCPW)が開催され、Precision Geneticsに基づく遺伝性小児がんの至適なサーベイランスとケアの基準を策定した。本邦においても、この期に本Workshopの基準を吟味し国内ガイドラインの作成を準備する必要がある。

B. 研究方法

AACR分科会CCPWが策定した遺伝性小児がんの至適なサーベイランスとケアの基準が、2018年6-7月にClinical Cancer Research誌に、17件の論文として公開された。本研究班ではこれらのうち下記の15本の論文に対して、それぞれの分野におけるエキスパートを担当者に置いてレビューワークを実施した。

Clinical Cancer Research 2017;23(11-13)に掲載された論文（表題のみ記載）

1. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI

2. Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions
3. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders
4. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood
5. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome
6. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1
7. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome
8. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood
9. PTEN, DICER1, FH and their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood
10. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk
11. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient
12. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance
13. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood
14. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma
15. Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood

これらのレビューワークは全体会議で吟味・評価した後に、それぞれの担当者により

論文化して学会誌などで公開するとともに、学会・講演会などでの発表により情報発信する。

C. 研究結果

それぞれのレビューワークは平成29年度第1-3回全体会議で提示された(添付資料1-15、18点)。

Li-Fraumeni症候群をはじめ多くの遺伝性疾患のがんサーベイランスは、定期的な診察、血液検査、画像検査などから構成されている。特に画像検査は全身MRIの洗練化が進められており、がん早期発見性能も向上してきている。このようなサーベイランスは効率的ながん早期発見を可能としている。また受診ごとの遺伝カウンセリングもすでに指標が定められていることが多い。

現在上記論文で推奨されているサーベイランスやケアの基準を中心に、我が国の実情を加味し、論文を作成している。

D. 考察

遺伝性腫瘍は希少疾患であり、それぞれの病態を明らかにし、適切な予防、治療、がんサーベイランスや社会心理学的フォローアップの方法を整備するためには、国内で、あるいは、海外と協力してそれぞれの疾患レジストリを作成し、包括的に当該疾患について研究する必要がある。そのためにはまずは我が国における基盤整備が重要であり、その一端として米国がん学会が推奨する小児期/AYA世代に発症する遺伝性腫瘍のサーベイランス法を中心としたフォローアップ、ケアの基準についてレビューし、論文文化して公表することは、臨床医の遺伝性腫瘍診療に一定の基準を知らしめることとなり、有意義であると考えられる。

E. 結論

米国がん学会が策定した小児期/AYA世代に発症する遺伝性腫瘍の推奨するサーベイランス法を中心としたフォローアップ、ケアの基準に関する15件の文献のレビューワークを実施した。早急に論文文化し公表、情報発信することは、本邦における遺伝性腫瘍診療の基盤を整備することにつながる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

WB-MRIの背景

WB-MRI

Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI

Clin Cancer Res 2017; 23: e6-13

- 1) 聖路加国際病院 放射線科
- 2) 国立成育医療研究センター 放射線診断科
野崎太希1), 宮坂実木子2)

Cancer predisposition syndromeの患児

1. 若年からの長期にわたる定期的な画像スクリーニングの必要性
2. がん遺伝子・がん抑制遺伝子異常による放射線感受性の問題

→放射線被曝は避けたい。

→画像スクリーニングのmodalityはUSかMRI

WB-MRIのメリット

1. 放射線被曝がない
2. 広い撮像範囲

小児遺伝性腫瘍のWB-MRIによるスクリーニングの適応範囲

Syndrome	WB-MRI	Brain MR	Spine MR	NCAP WB	CAP WB + Neck MR
LFS	Q 12 mo from Dx	Q 12 mo from Dx (alternating Q 6 mo with WB-MRI unless under GA)			
NFI	Baseline scan between 16 and 20 years				
NF2 and schwannomatosis	Based on Sx and location	Add IAM Q 6-24 mo	Q 24-36 mo		
RB	Q 12 mo from 8 y	Q 6 mo, if possible	Q 6 mo, if possible		
CHMRD (+/- LS)	Q 12 mo from 6-8 y	Q 6 mo, to 5 y	Q 6 mo, to 5 y		
DICER1 syndrome (no anaesthesia)	Consider	Q 6 mo, from Dx			
RTS	Consider	Urgent if Sx			
HPP syndrome				Q 24 mo from 6-8 y	Q 24 mo from 6-8 y

*WB-MRIの適応(recommendation)のない症候群もあることに注意!!

NOT INDICATED
 Adenomatous polyposis syndromes (APC, MUTYH); juvenile polyposis coli (BMPRIA, SMAD4, PTEN); Peutz-Jeghers syndrome (STK11/LKB1); RA-Sopathies; NS; NSLAH; NSML; CFCS; CS; LS; CBL3; Sotos; Weaver; Rubinstein-Taybi; Schinzel-Gleason; and NKX2-1 syndromes; metabolic disorders linked to childhood cancers; rare DNA repair disorders; ataxia telangiectasia; Bloom syndrome; Fanconi anemia; dyskeratosis congenita; Nijmegen breakage syndrome; xeroderma pigmentosum; PHTS; HLRC syndrome; Gorlin syndrome; leukemia/lymphoma syndromes unless part of other syndrome, e.g., LFS; CHMRD; overgrowth disorders; and kidney tumors, e.g., BWS; DGS; FS; HB; IHH; SGBS; PROS; PS; WT; NB; MEN syndromes: MEN1, MEN2A and B, MEN4; HPT-JT; vHL disease

Abbreviations: BOS, Bohning-Ortiz syndrome; BWS, Beckwith-Wiedemann syndrome; CBL3, CBL syndrome; CFCS, cardiofaciocutaneous syndrome; CHMRD, constitutional mismatch repair deficiency syndrome; CS, Costello syndrome; DGS, Denys-Drash syndrome; Dx, diagnosis; FS, Fraser syndrome; GA, general anaesthesia; HLRC, hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome; HPT, hereditary parathyroidism and pleurothoracicostoma syndrome; HPT-JT, hyperparathyroid-jaw tumor; IAM, internal auditory meati; IHH, isolated hemihypertrophy; LS, Legius syndrome; LS, Lynch syndrome; MEN, multiple endocrine neoplasia; NB, hereditary neuroblastoma; NF1, neurofibromatosis type 1; NF2, neurofibromatosis type 2; NS, Noonan syndrome; NSLAH, NS like with loose ataxic hair; NSML, NS with multiple lentiginos; PHTS, PTEN hamartoma tumor syndrome; PROS, PTK3CA-related overgrowth spectrum; PS, Perlman syndrome; RB, hereditary retinoblastoma; RTS, Rothmund-Thomson syndrome; SGBS, Simpson-Golabi-Belmei syndrome; Sx, symptoms; WT, Wilms tumor; vHL, Von Hippel-Lindau; O, every; mo, months; y, years.

WB-MRIの技術的側面

WB-MRIのスタンダードのプロトコールは存在しない。

各施設の放射線科の状況、MR装置のスペック、許容撮影時間、疾患の種類、患児の体格や年齢、技師を含む放射線科の人員、放射線診断医・診療科の医師の好みなどにより変化する。

MR装置: 1.5T vs 3.0T

年齢や体格によって異なるので、一概にはいえないが、一般論としては3Tの方が、DWI(拡散強調画像)では高磁場による磁化率アーチファクトがやすい。しかし、近年は小児のWB-MRIにおいて3Tの画質に問題ないという報告もでてくる。

撮像体位: 臥位 (上肢は体の横)

撮像時間: さまざま (18分~72分まで報告がある)

鎮静: 6歳未満で考慮が必要。状況によって「feed and-wrap」プロトコール。全身麻酔の問題。Child life consultation/specialistの活用。

小児遺伝性腫瘍のWB-MRIによるスクリーニングの適応範囲

Syndrome	WB-MRI	Brain MR	Spine MR	NCAP WB	CAP WB + Neck MR
LFS	Q 12 mo from Dx Q 6 mo with WB-MRI unless under GA	Q 12 mo from Dx (alternating Q 6 mo with WB-MRI unless under GA)			
NFI	Baseline scan between 16 and 20 years	Q 24-36 mo			
NF2 and schwannomatosis	Based on Sx and location	Add IAM Q 6-24 mo Q 6 mo if positive	Q 24-36 mo Q 6 mo if positive		
RB	Q 12 mo from 8 y	Q 6 mo if positive			
CHMRD (+/- LS)	Q 12 mo from 6-8 y	Q 6 mo to 5 y			
DKER1 syndrome (no anesthesia)	Consider	Q 6 mo from Dx			
RFS	Consider	Urgent if Sx			
HPP syndrome		Q 24 mo from 6-8 y			Q 24 mo from 6-8 y *ration

* CAP WB-MRI: Chest, Abdomen and Pelvis MRI

* * NCAP WB-MRI: Neck, Chest, Abdomen and Pelvis MRI

基本的にWB-MRIといえば、「頭」〜「足」まで

しかし、症候群によって、それらの範囲を変えたり、WB-MRIとは別に局所領域のMRIを撮像することも考慮される必要がある。

撮像範囲が広い = 空間分解能の低下・撮像時間の延長
撮像範囲が狭い = 空間分解能の向上・撮像時間の短縮

WB-MRIの撮像プロトコル一覧 (論文から)

Authors and reference	Imaging plane	Sequences	Approximate scan time
Davis et al. (6)	Coronal	STIR, HASTE, T1 Option: MRA-TWIST	N/A
Eutsler and Khaana (7)	Axial	STIR	40 minutes
Nivelstein and Litoolj (8)	Coronal	STIR-HASTE, DWI (b values: 50, 400-500, 800-1000 s/mm ²)	32 minutes
Viliani et al. (17)	Axial	STIR, T1 T2 SE DWI-STR (b values: 0, 100, 800-1000 s/mm ²), T2 SPAIR	18 minutes AVG 72 minutes
Anupindi et al. (18)	Coronal	STIR, T1, HASTE	
Jaspersion et al. (19)	Axial	STIR (head, neck, lower extremities), T2 FS (chest, abdomen ± pelvis), HASTE	< 1 hour

Abbreviations: AVG, average; DWI-STR, DWI with background body signal suppression (DWIBS), applying prepulse of STIR for fat suppression; FS, fat suppression; HASTE, ultrafast half-Fourier-acquired single-shot turbo spin echo; MRA, magnetic resonance angiography; MRA-TWIST, dynamic time-resolved MRA; N/A, not available; SPAIR, spectral attenuated inversion recovery; STIR, short tau inversion recovery; T2 SE, turbo spin echo.
* Approximate scan times vary with number of stations, determined by patient height, e.g., average of 5; authors 6-8, 16-18 (see references).

ただし、症候群によってWB-MRIだけでなく、局所MRI(頭部MRIなど)を加える方がよい。とくにCMRDS(constitutional mismatch repair deficiency syndrome), HB(hereditary retinoblastoma), LFS(Li Fraumeni syndrome)

WB-MRIの撮像プロトコル一覧 (論文から)

Authors and reference	Imaging plane	Sequences	Approximate scan time
Davis et al. (6)	Coronal	STIR, HASTE, T1 Option: MRA-TWIST	N/A
Eutsler and Khaana (7)	Axial	STIR	40 minutes
Nivelstein and Litoolj (8)	Coronal	STIR-HASTE, DWI (b values: 50, 400-500, 800-1000 s/mm ²)	32 minutes
Viliani et al. (17)	Axial	STIR, T1 T2 SE DWI-STR (b values: 0, 100, 800-1000 s/mm ²), T2 SPAIR	18 minutes AVG 72 minutes
Anupindi et al. (18)	Coronal	STIR, T1, HASTE	
Jaspersion et al. (19)	Axial	STIR (head, neck, lower extremities), T2 FS (chest, abdomen ± pelvis), HASTE	< 1 hour

Abbreviations: AVG, average; DWI-STR, DWI with background body signal suppression (DWIBS), applying prepulse of STIR for fat suppression; FS, fat suppression; HASTE, ultrafast half-Fourier-acquired single-shot turbo spin echo; MRA, magnetic resonance angiography; MRA-TWIST, dynamic time-resolved MRA; N/A, not available; SPAIR, spectral attenuated inversion recovery; STIR, short tau inversion recovery; T2 SE, turbo spin echo.
* Approximate scan times vary with number of stations, determined by patient height, e.g., average of 5; authors 6-8, 16-18 (see references).

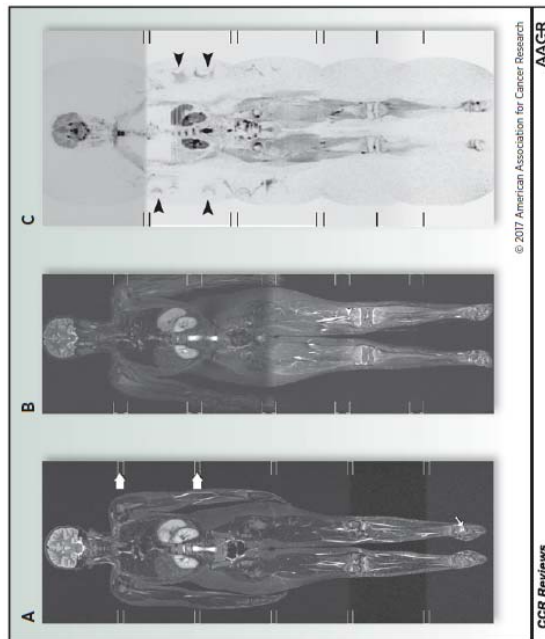
最も頻用されているシーケンス

1. 冠状断のFluid-sensitive 2D-sequence
→主にSTIR(Short tau inversion recovery)

2. WB-DWI(拡散強調画像) “DWIBS”

*造影剤は通常使用しない。

Li-Fraumeni syndromeの女兒の毎年のWB-MRIによるスクリーニング



CCR Reviews

9歳

10歳

© 2017 American Association for Cancer Research
AAGR

WB-MRIの読影とレポートについて

1. どこまで小さい病変を検出できるのか？

WB-MRI vs PET/CT: 12mm以下の骨浸潤はWB-MRIがよい。
(Nieveelstein RA et al. Radiol Med 2016)

肺結節については、4-10mmのものはWB-MRIでも高い感度で検出可能。
ただし、CTがあくまでreference standard。

(Smith EA et al. Pediatr Radiol 2016)

2. 誰が読影し、レポートを発行するのか？

WB-MRIの読影に精通し、Cancer predisposition syndromeの知識を持つ放射線診断専門医

しかし、施設等の状況により、それは一定しない。

- ・一般放射線科医 vs 各領域を専門とする放射線科医(神経放射線科医・腹部放射線科医)
- ・全身読影を一人の放射線科医が行い、その後各領域の専門放射線科医がdouble checkする
→議論があるが、いずれにしてもある一定のフォーマットに沿ってレポートを作成すべき。

WB-MRIスクリーニングにおける放射線診断レポートのテンプレート例

Table 4. Report template: WBMRI without contrast
CLINICAL HISTORY: Surveillance for [LFS]
COMPARISON: [None/prior study from]
TECHNIQUE: Coronal STIR, coronal T1, axial T2 FS, optional axial DWI
FINDINGS:
SUPPORT DEVICES: [None]
HEAD/NECK: [The visualized anatomic structures of the head and neck are grossly normal and no mass is identified. There is no lymphadenopathy in the neck or supraclavicular region. The thyroid gland has uniform signal and no evidence for nodule, cyst, or mass.]
CHEST: [There is no axillary, hilar, or mediastinal lymphadenopathy. The lungs demonstrate no pleural effusions, focal nodules, or consolidation. Breast tissue is normal. No mass is seen.]
ABDOMEN: [The liver, spleen, pancreas, adrenals, and kidneys appear normal in signal and morphology. There is no evidence for mass in the solid organs, bowel, or mesentery. There is no abdominal or retroperitoneal lymphadenopathy.]
PELVIS: [Male: The bladder and prostate are unremarkable. There is no free fluid.] [Female: The uterus is normal in signal and morphology. The ovaries are not visualized/are visualized and appear normal. The bladder is unremarkable. Free fluid is physiologic.]
BONE MARROW/BONES/SOFT TISSUES: The bones are normal in morphology. There is no abnormal bone marrow signal or focal bone abnormality. No soft tissue masses are identified.
IMPRESSION: [NOT EVIDENCE FOR SOLID TUMORS [INCIDENTAL FINDINGS: NONE/INCLUDE] [ADDITIONAL IMAGING IS/IS NOT RECOMMENDED.]

WB-MRIスクリーニングにおける遺伝性腫瘍ごとの要チェック部位

Table 3. WBMRI surveillance checklist: Childhood CPS lesion location

Anatomic location	Pediatric CPS disorders and disease groups									
	Neurofibro-matosis		Gastrointestinal cancers		Neuroendocrine tumors		Leukemia and lympho-immunodeficiency disorders		Miscellaneous disorders	
	LFS	NFI	Sch	CHMRD (LIS)	CHMRD (PGL)	HPP (PHEO and PGL)	RTS	DICER1	RTS	DICER1
Brain	X	X	X	X	X					X
Spine										
Orbits			X							X
Thyroid	X ^e									X
Lungs	X ^e									X
Heart										
Parathyroid										
Liver										
Pancreas										
Adrenals	X	X				X				X
Kidneys	X ^e			X ⁴						X
Urinary bladder	X ^e			X ⁴						X
Uterus	X ^e			X ⁴						X
Ovaries	X ^e			X ⁴						X
Prostate										
Testis										
Bowel	X	X		X ⁴						X
Bladder	X	X								X
Bone	X	X								X
Soft tissue/muscle	X	X								X
Hem/BM*	X	X								X
Skin	X	X								X
Other	X	X	X	X ⁴			X			X

NOTE: Dark grey columns: WBMRI optional X (bold), "core" tumors most closely linked to syndrome/disease; Hem/BM*: hematology – bone marrow/lymph nodes; LFS, Li-Fraumeni syndrome; X^e, Brazilian founder mutation, other = neuroblastoma, CHMRD, constitutional mismatch repair deficiency syndrome, LS, Lynch syndrome; X⁴, germline; X, common to Lynch syndrome and CHMRD, other = neuroblastoma, RTG, Recklinghausen syndrome, DICER1, other = nasal chondrosarcoma/lymph hamartoma, HPP syndrome, hereditary pheochromocytoma (PHEO) and paraganglioma (PGL) syndrome, bowel, gastrointestinal stromal tumor (GIST), other = neck/esophagus/mesenteric/parasympathetic; lower mediastinum/abdomen/pelvis – sympathetic nervous systems; RB, hereditary retinoblastoma; NFI, neurofibromatosis type 1; X⁴, genitourinary, bowel – GIST; other = nerve sheath tumors; NF2, neurofibromatosis type 2; Sch, schwannomatosis; X^e = internal auditory meatus, other = where symptomatic; PHEK, multiple endocrine neoplasia.

結論

WB-MRIは、Cancer predisposition syndromeの多くの患者のルーチンスクリーニング検査として有用であり、それぞれの症候群にあわせて最適なプロトコールで行う必要がある。

各施設でWB-MRIの使用が可能かどうかなどは、この論文の主旨を超えているので述べられないが、いずれにしても放射線科医にconsultationして最適なスクリーニング法を考えることは重要と考えられる。

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

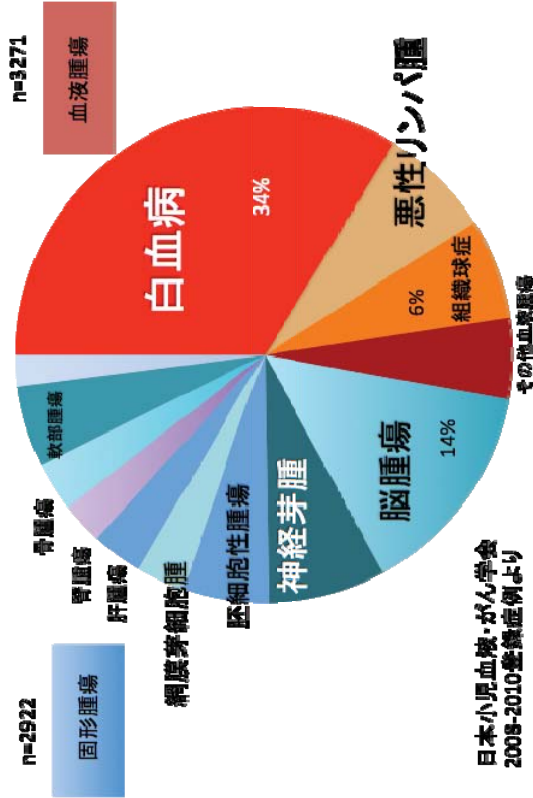
聖路加国際病院小児科
平林真介、真部淳

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

Gene (Syndrome)	Inheritance	Hematopoietic malignancies (MIM#)	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	成人の造血器腫瘍 ANKRD26 DDX41
CEBPA (CEBPA-associated predisposition to AML)	AD (601626)	AML	
ETV6 (thrombocytopenia, type 5)	AD (616216)	B-ALL (MDS, AML, MM)	
RUNX1 (FPD/AMM)	AD (601399)	AML (T-ALL)	
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (mismatch repair cancer syndrome)	AR (276300)	NHL (T-ALL, B-ALL, AML)	
Down syndrome/trisomy 21	Sporadic (190685)	ALL, AML	
BLM (Bloom syndrome)	AR (210900)	NHL (AML, MDS, ALL)	
NBN (Nijmegen breakage syndrome)	AR (251260)	NHL (T-ALL)	
ATM (ataxia-telangiectasia)	AR (208900)	T-ALL (NHL, HL, AML)	
NFI, PTPN17, CBL, others (RAS-activating syndromes)	AD (162200, 163950, 615563)	JMML (MPN, AML, MDS)	
FANCA-E, BRCA, RADS1D, others (Fanconi anemia)	AD, AR, XLR (607139, 613899)	AML (MDS, ALL)	Multisystem Short stature, photosensitivity, immunodeficiency, other cancers (11) Cerebellar ataxia, skeletal abnormalities, immunodeficiency, other cancers (11) Cerebellar ataxia, immunodeficiency, ocular telangiectasias (11) Cafe au lait spots, Lisch nodules, neurofibromas, schwannomas, brain tumors (NF); dysmorphic facies, congenital heart anomalies, short stature, cryptorchidism (PTPN11; ref. 8) Short stature, skeletal anomalies, other malformations, head and neck cancer, BMF (11) Nail dystrophy, lacy skin pigmentation, oral leukoplakia, BMF, pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, head and neck cancer (11) Neutropenia, recurrent infections, neurocognitive abnormalities
TERT, TERC, DKC1, others (Osteogenesis congenita)	AD, AR, XLR (305000)	AML (MDS) ^a	
ELANE, HAXI, others (severe congenital neutropenia)	AD, AR, XLR (202700, 605998)	AML (MDS)	
RPS19, RPL7, others (Diamond-Blackfan anemia)	AD, AR (603474)	MDS (AML) ^b	
SBDS (Shwachman-Diamond syndrome)	AR (260400)	MDS (AML)	
GATA2	AD (601626, 614172)	MDS (AML)	
Monosomy 7	AR (252270)	MDS (AML)	
SAMD9 (MIRAGE syndrome)	AD (617053)	MDS	
SAMD9L (ataxia-pancytopenia syndrome)	AD (159550)	MDS, AML	

Introduction

日本の小児がん(新患)

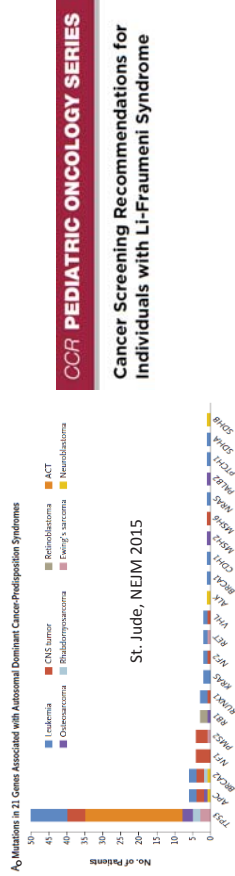


The Leukemia Predisposition Syndromes

- 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)

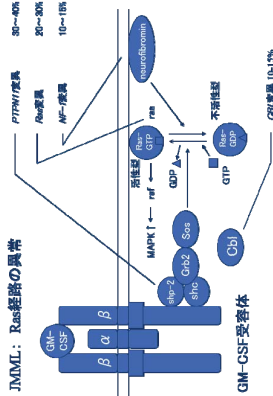
- autosomal recessiveの遺伝形式。ミスマッチ修復機構の欠損でMLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAMの2対立遺伝子の変異による。これらの遺伝子のヘテロ接合変異はLynch syndromeを招く。
- 脳, 消化管, 肝臓がんのリスクが高い。1/3がリンパ腫・白血病を発症、診断時の中央値は6歳 (range, 0.4–30 years)。Non-Hodgkin Lymphomas (NHL) (主にT-cell origin)の発症率が最も高い
- 非CMMRD患者と同様に治療への耐用性はあるものの再発や二次がんが発症しやすい。いくつかサーベイランスについ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



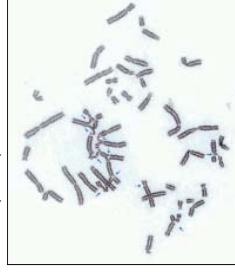
CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES
Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1

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。骨髓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・カフエオレ斑など)。
- 骨髓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。

現在は21原因遺伝子
FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL (BRIP1), FANCLM, FANCN (PALB2), FANCO (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

ガイドラインで、末梢血検査・骨髓検査を含む定期的なスクリーニングを推奨。

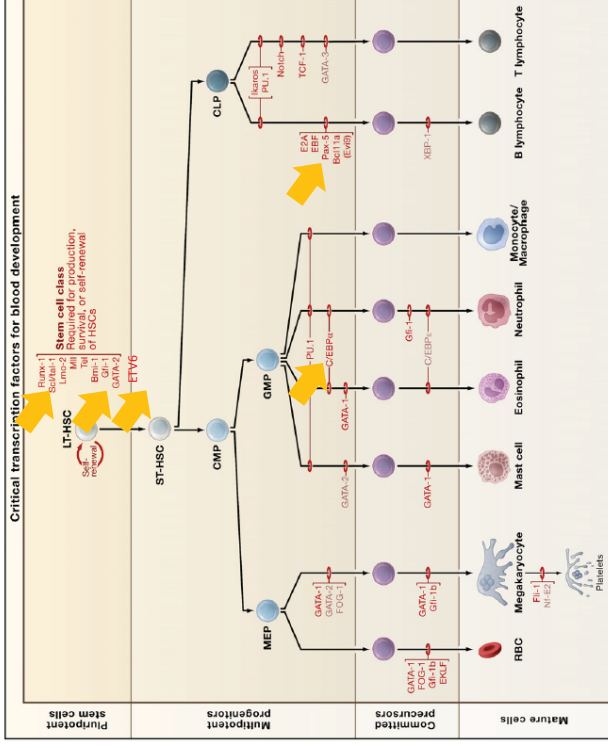
The Leukemia Predisposition Syndromes

- 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。

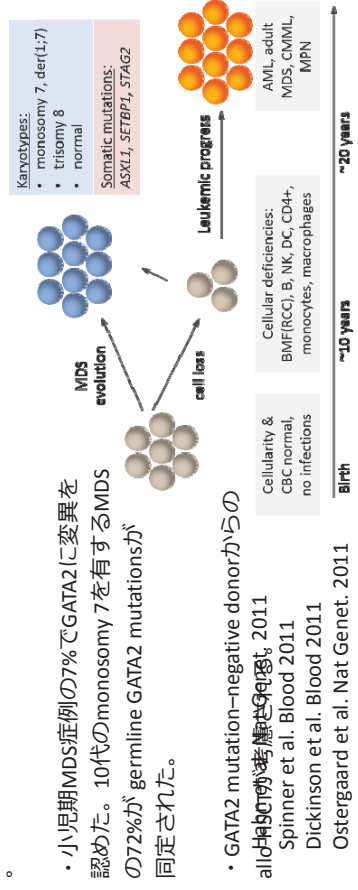
Shah et al. Nat Genet. 2013
Auer et al. Leukemia 2014



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。
- 小児期MDS症例の7%でGATA2に変異を認めた。10代のmonosomy 7を有するMDSの72%が germline GATA2 mutationsが同定された。
- GATA2 mutation-negative donorからの造血移植による報告あり。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

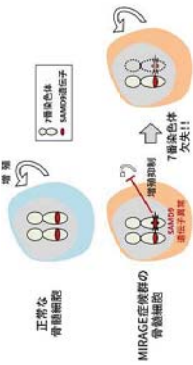
The Leukemia Predisposition Syndromes

- 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。

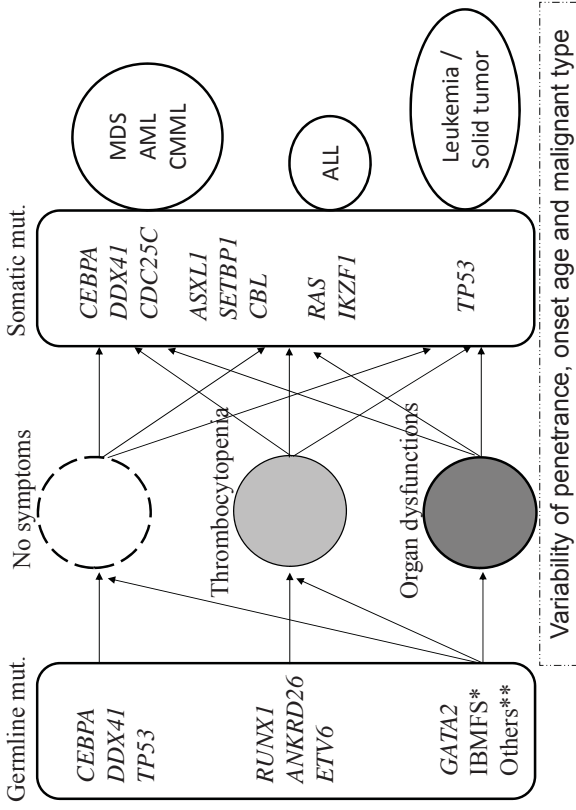
MIRAGE症候群はSAMD9変異があり、副腎低形成、重度感染症、発達遅滞、慢性下痢、肺機能障害、血小板減少、貧血を呈し、monosomy7を有するMDSを発症す；



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 syndrome 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> <ul style="list-style-type: none"> • Update family history • Document types of cancer and leukemia, ages at cancer or leukemia onset <p>Physical examination</p> <ul style="list-style-type: none"> • Document types of cancer and leukemia, ages at cancer or leukemia onset <p>CBC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bone marrow evaluation • Hemoglobin electrophoresis • 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。

DNA 修復とテロメア関連異常常症の遺伝学的背景

疾患	生物学的背景	遺伝形式: 遺伝子
毛細血管拡張性運動失調症	DNA修復子エックポイント	AR: ATM
ブルーム症候群	相同組み換え修復	AR: BLM
先天性角化不全症	テロメア維持	XLR: DKC1 AD: TERC, TERT, TINF2, RTEL1, PARN, NAF1
ファンconi貧血	DNA鎖間架橋修復	AR: NOP10, NHP2, TERT, RTEL1, PARN, CTC1, STN1, POT1, WRAP53, ACD AR: FANCA, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANGC, FANCI, FANCG, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCI, FANCL, FANCL, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANCG/XPF/ERCC4, FANCR/RAD51, FANCES/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCU/XRCC2, REV7/MAD2L2 XLR: FANCB
Nijmegen 断裂症候群	DNA2重鎖切断修復	AR: NBN
Rothmund Thomson症候群	DNA 複製・修復	AR: RECQL4
色素性乾皮症	塩基除去修復	AR: DDB2, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, POLH, XPA, or XPC

DNA損傷修復異常症

東京医科大学 小児科
高木正稔

毛細血管拡張性運動失調症(AT)

常染色体劣性遺伝形式
責任遺伝子ATM
DNA損傷応答において中心的な役割を持つ
ATは1:40,000~1:100,000の頻度で出生
40%に悪性腫瘍合併

症状
小脳失調、眼球運動失行、舞踏、免疫不全、呼吸器合併症
嚥下障害、腫瘍の合併

AFP上昇、IgA, IgE, IgG2低値、7:14 染色体転座をもつリンパ球の出現

マネージメント
年一回の血算、LDHの測定、代謝関連の検査、
放射線被ばくは避けること

保因者においてもがんの発症リスクが高いことが知られる

毛細血管拡張性運動失調症

遺伝子検査	リンパ腫	血液腫瘍評価: 病歴、診察、血算(年1回)、LDH、代謝関連、放射線の検査は避ける、
新生児スクリーニング (TREC)	ALL	免疫評価: 免疫学者の推奨による免疫グロブリンレベルの測定、
αフェトプロテイン上昇	卵巣腫瘍	皮膚評価: 皮膚視診(年1回)
7:14 染色体転座	胃癌	呼吸器評価: ペースライン、必要時呼吸機能検査
ウエスタンブロット法 (研究)	黒色腫	消化器/栄養評価: ペースライン、必要時嚥下機能検査、栄養の管理
放射線による染色体断裂(研究)	平滑筋腫	内分泌評価: 糖尿病スクリーニング(年1回)
	肉腫	神経学的評価: 支持療法
		整形外科評価: 側弯症評価(年1回)
		歯科評価: 検診(2年1回)

Nijmegen 断裂症候群

遺伝子検査 リンパ腫
DEB またはMMMC による髄芽腫
染色体断裂 膠芽腫
PHA刺激リンパ球での横紋筋肉腫
7:14 染色体転座
ウエスタンブロット法
(研究)
血液腫瘍評価: 病歴、診察、血算(年1回)、LDH、代謝関連、放射線の検査は避ける、HPV ワクチン(米國小児科学会
のガイドラインに基づく)
免疫評価: 免疫学者の推奨による免疫グロブリンレベルの測定、
皮膚評価: 皮膚視診(年1回)
呼吸器評価: ベースライン検査、必要時の積極的な治療
消化器/栄養評価: ベースライン、必要時嚥下機能検査、栄養の管理

内分泌評価: 成長の評価、女性で卵巣機能不全の評価
神経学的評価: 発達の評価と、必要に応じた早期介入
眼科評価: 診察(年1回)、
整形外科評価: ベースラインの奇形の評価
歯科評価: 検診(2年1回)

Nijmegen 断裂症候群(NBS)

常染色体劣性遺伝形式
責任遺伝子NBN
DNA2重鎖損傷修復においてMRN複合体の一つとして機能
NBSは1:100,000の頻度で出生、東欧のスラブ系をオリジンとする。
40%に悪性腫瘍合併

症状
小脳失調、眼球運動失行、舞踏、免疫不全、呼吸器合併症
嚥下障害、腫瘍の合併

CD3⁺ CD4⁺ T細胞低値、IgA、IgG2、IgG4低値、7:14 染色体転座をもつリンパ球の出現

マネージメント

免疫不全に対してのマネージメントが必要、呼吸器の反復感染症への対応や発育不全に対し、内分泌、栄養状態の評価が必要
年1回の血算が必要
放射線被ばくは避けること

保因者においても乳癌、前立腺癌の発症リスクが高いことが知られる

Bloom症候群

常染色体劣性遺伝形式

責任遺伝子BLM

RECOヘリケース

2~300人のBloom症候群の患者が報告されている、1/3はファウンダー効果を持つ
Askenazi Jewish

症状

胎児期および出生後の成長障害、低身長、日光過敏症、胃食道逆流現象、易感染性、易発がん性、レジストリーからは136人の患者から212の腫瘍が報告、胃や消化管の腫瘍、泌尿生殖器腫瘍、リンパ腫、ALL、AML、肉腫、腎芽腫、髄芽腫、網膜芽腫など、重複がんも高頻度に見られる。

マネージメント

決められたサーベイランスはない、白血病、リンパ腫に気を付けるべき、
2番目は大腸がんであるが、16歳の報告がある。15歳より便潜血検査を行うべき、
乳癌は17歳から報告がある。中央値は35.8歳、18歳からMRIによる検診を毎年行う。
CTIによる発がんリスク上昇を避けるべくMRIによる検査が望まれる。

Bloom 症候群

遺伝子検査: リンパ腫
DEB またはMMMC によるAML
染色体断裂、姉妹染色 ALL
分体交換(sister chromatid exchange) 泌尿生殖器癌
(研究) 髄芽腫、
網膜芽細胞腫
血液腫瘍評価: 血算(3~4か月毎)、放射線は避ける、乳腺のMRI/超音波検査(18歳以降)、annual 大腸内視鏡(15歳以降年1回)、腎芽腫を同定するための腎超音波検査(診断から8歳まで、3~4か月毎)、HPV ワクチン(米國小児科学会のガイドラインに基づく)
皮膚評価: 皮膚視診(年1回)、日光被ばくを避ける
呼吸器評価: 呼吸機能評価
消化器/栄養評価: ベースライン、必要時嚥下機能検査、栄養のマネージメント
内分泌評価: 空腹時血糖、TSH(年1回)整形外科評価: 側弯症評価(年1回)
歯科評価: 検診(2年1回)

先天性角化不全症

遺伝子検査:	頭頸部扁平上皮癌 血液腫瘍評価:血算(年1回)、臨床所見に応じた骨髄検査(年1回)、造血細胞移植センターへの早期の紹介、HPV ワクチン、思春期からの耳鼻科診察(年1回)
in situ hybridizationを 使ったフローサイトメ トリーによる白血球 のテロメア長測定	MDS 肛門生殖器癌
免疫不全:免疫学者の推奨による免疫グロブリンレベルの測定	
皮膚評価:皮膚視診(年1回)	
呼吸器評価:ベースラインの呼吸機能検査と定期的フォローアップ	
消化器/栄養評価:肝機能評価(年1回)、アンドロゲン療法が行われている場合はより頻回に行う	
内分泌評価:糖尿病スクリーニング(年1回)	
神経評価:診断時MRIによる小脳低形成の評価、発達障害に対する早期介入	
眼科評価:診察(年1回)、涙管閉塞のモニタリングと早期からの管理	
整形外科評価:症状に基づいた股関節、肩関節の阻血性壊死の評価	
歯科評価:検診(2年に1回)	
耳鼻科評価:ベースラインの聴覚検査	
循環器評価:ベースラインの動脈脈奇形と心奇形の評価	
泌尿生殖器評価:ベースラインの泌尿生殖器奇形の評価	

Rothmund-Thomson 症候群

遺伝子検査	骨肉腫
腫瘍評価:放射線照射を避ける、骨肉腫のリスクを考えた画像評価、HPV ワクチン(米国小児科学会のガイドラインに基づく)	基底細胞癌
皮膚評価:過度の紫外線暴露を避ける、日焼け止めの使用、皮膚視診(年1回)、病変への早期の治療介入	皮膚扁平上皮癌
眼科評価:診察(年1回)、必要に応じた白内障の治療	
内分泌評価:骨量減少への対応	
整形外科評価:ベースラインでの骨格のサーベイ	
歯科評価:検診(2年に1回)、低形成歯、エナメル質欠損への適切なケア	

Fanconi 貧血

遺伝子検査:	頭頸部扁平上皮癌 血液腫瘍評価:血算(年1回)、臨床所見に応じた骨髄検査(年1回)、造血細胞移植センターへの早期の紹介、HPV ワクチン、思春期からの耳鼻科診察(年1回)
DEB またはMMC による染色体断裂	MDS 肛門生殖器癌
免疫不全:免疫学者の推奨による免疫グロブリンレベルの測定	
皮膚評価:皮膚視診(年1回)	
呼吸器評価:ベースラインの呼吸機能検査と必要時の検査	
消化器/栄養評価:肝機能評価(年1回)	
アンドロゲン療法が行われている場合はより頻回に行う	
内分泌評価:糖尿病スクリーニング(年1回)、成長曲線の評価	
整形外科評価:放射線による奇形の評価と必要に応じた管理	
泌尿生殖器:ベースラインの腎奇形の評価	
循環器評価:ベースラインの心奇形の評価	
耳鼻科評価:聴覚検査(年1回)10代からの腫瘍の発生の検索	
歯科評価:検診(2年に1回)	

Rothmund-Thomson 症候群(RTS)

常染色体劣性遺伝形式

責任遺伝子RECQL4 RECQヘリカーズ

2~300人のRothmund-Thomson 症候群の患者が報告されている、RECQL4遺伝子変異のない臨床的に診断されるRTS1型は原発がん性は低い。

症状

多型皮膚萎縮症(高色素斑、低色素斑、萎縮、毛細血管拡張)、薄毛、角化増殖、低身長、骨粗しょう症を含む骨格異常、歯の形成異常、白内障
骨肉腫の合併(平均10歳)はトランケーション変異なしでは発症は0.00/年だが、1つもしくは2つのトランケーション変異があると発症は0.05/年になる。少数例で皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、とRECQL4の特定の変異で発症するRAPADILINO 症候群ではリンパ腫のリスクが高い、骨髄不全やMDS、白血病の報告もある。

マネージメント

RTS患者は、がんリスクに関するカウンセリング、皮膚の検診とケア、眼科検査と白内障スクリーニング、歯科ケアが必要。患者は過剰な放射線(UVまたはIR)の曝露を避け、適切な日焼け止めを使用し、皮膚病変をモニターする。レチノイドは角質増殖を管理するために使用され、ハルスレーザー治療は毛細血管拡張症の瘢痕化を改善するために使用される。RECQL4の変異を有するRTS患者は、骨格の異常を特定するために5歳前に骨格の検査を受けることが推奨され、骨肉腫の合併リスクに対するカウンセリングを受け、骨肉腫の徴候および症状に注意すること。症状が戻られた場合ベースライン骨格の検査と比較することが重要であるが、骨肉腫発症のモニタリングのためのルーチンの検査の有用性は不明。

色素性乾皮症

遺伝子検査

悪性黒色腫	腫瘍評価: 診断時より開始, 日光暴露、放射線暴露を避ける
基底細胞癌	; 皮膚病変の早期発見と治療: 6-12か月毎の眼および耳鼻科領域の腫瘍の検査
皮膚扁平上皮癌	皮膚評価: 3か月毎の皮膚評価
白血病	消化器/栄養評価: 嚥下機能評価, 必要に応じ栄養サポート
脳腫瘍	眼科評価: 診察6-12か月毎
脊髄腫瘍	神経学評価: 発達の遅れの評価と進行性の神経症状の評価
	整形外科評価: 側弯症評価 (年1回)
	耳鼻科評価: ベースラインの聴覚検査と必要に応じたがん検査6-12か月毎

色素性乾皮症(XP)

常染色体劣性遺伝形式

責任遺伝子 *DDB2*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *POLH*, *XPA*, *XPC*

欧米では100万人に1人。本邦での頻度は2.2万人に1人

XP-A が55%を占め、皮膚症状のみのV型が25%でこれに次ぐ、その他、XP-D が8%、XP-F が7%、XP-C が4%であり、XP-E は稀、

症状

臨床的には皮膚症状のみの皮膚型XP (XP cutaneous disease)、皮膚症状に神経症状を伴う神経型XP (XP neurological disease)、皮膚症状にコケイン症候群を合併するコケイン症候群合併型 (XP/CS complex)

皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫を合併

稀には白血病、脳腫瘍、脊髄腫瘍、その他の固形腫瘍

マネージメント

3か月毎の皮膚の検診、眼科医によるモニタリング、聴覚喪失に対する耳鼻科でのフォロー、内分泌学的な評価、そして栄養面で、特にビタミンDの補充が必要

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood

Uri Tabori¹, Jordan R. Hansford², Maria Isabel Achatz³, Christian P. Kratz⁴, Sharon E. Plon⁵, Thierry Frebourg⁶, and Laurence Brugières⁷

中島 健

- 国立研究開発法人 国立がん研究センター 中央病院・東病院、内視鏡科・遺伝子診療部門 併任 非常勤医師
- 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 産学連携部 医療機器研究課

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Introduction

- The median age of onset of the first tumor is 7.5 years, with a wide range observed (0.4–39;ref. 11).
- The spectrum of tumors in CMMRD is expanding and is distinct from those of LS.
- The most common are malignant brain tumors, followed by gastrointestinal and hematologic malignancies.
- The median ages at diagnosis of hematologic malignancies and brain tumors have been estimated to be 6.6 and 10.3 years, respectively.

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Introduction

- DNA replication is a highly conserved and controlled process during the cell cycle.
- Inherited heterozygous mutations in the MMR genes result in a cancer condition termed Lynch syndrome.
- In contrast, biallelic germline mutations in the MMR genes result in a distinct phenotypically defined constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD).
- Children with CMMRD are affected by a large variety of malignant neoplasms, and most do not reach adulthood. CMMRD is a devastating and penetrant cancer predisposition syndrome, and urgent interventions are needed.

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Introduction

- CNS
- Most brain tumors are malignant gliomas, although low-grade lesions have been observed.
- The morphologic features of these gliomas include large, multinucleated giant cells with clumped nuclei and cells with many smaller, eccentrically placed nuclei mimicking pleomorphic xanthroastrocytomas.
- Central nervous system (CNS) embryonal tumors and medulloblastomas have also been reported (11, 14).

Introduction

- Hematopoietic malignancies
- The most commonly observed hematopoietic malignancies are non-Hodgkin lymphomas (NHL) and, in particular, T-lymphoblastic NHL.
- T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and acute myeloid leukemia have also been reported (11, 15).

Introduction

- Other cancers
- Furthermore, recent data reveal a large variety of other cancers and multi-organ involvement. These include childhood **sarcomas** such as osteosarcoma and rhabdomyosarcoma (12), other childhood cancers such as **neuroblastoma (横紋筋肉腫)** and **Wilms tumor**, and **genitourinary (泌尿生殖器) cancers** usually seen in adults with LS.
- These tumors occur even in the first decade of life, although sarcomas and genitourinary cancers are also observed in the second decade.

Introduction

- LS-associated malignancies
- Patients with CMMRD also develop LS-associated malignancies, the vast majority being colorectal carcinoma, although cancers of the small bowel, endometrium, ovary, and urinary tract have also been seen.
- Remarkably, a large proportion of CMMRD patients develop multiple synchronous adenomas ranging from a few up to >100 polyps, mimicking attenuated familial adenomatous polyposis.
- All patients will have polyposis by the third decade of life

Introduction

- Lifetime risk, consanguinity (血縁者)
- Overall, most patients will be affected during childhood (11, 12), and the median survival after diagnosis of the primary tumor is less than 30 months (12)
- A high rate of consanguinity is observed especially among homozygous cases (17), whereas in Western countries, most of the cases are associated with composite heterozygous mutation in families with no consanguinity (12).
- In contrast to family members with LS, many of the heterozygous parents will not be affected, especially among families with PMS2 or MSH6 mutations (14, 18).

Introduction

- Lifetime risk
- Overall, most patients will be affected during childhood (11, 12), and the median survival after diagnosis of the primary tumor is less than 30 months (12)
- A high rate of consanguinity (血縁者) is observed especially among homozygous cases (17), whereas in Western countries, most of the cases are associated with composite heterozygous mutation in families with no consanguinity (12).
- In contrast to family members with LS, many of the heterozygous parents will not be affected, especially among families with PMS2 or MSH6 mutations (14, 18).

Clinical Genetics

- Inheritance
- CMMRD mode of inheritance is consistent with an autosomal recessive pattern.
- Biallelic mutations have been reported in all LS-associated MMR genes (MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2).
- Importantly, the frequency is strikingly different than in LS.
- The most commonly involved genes are PMS2 and MSH6, whereas MSH2 and MLH1 mutations are rare

Introduction

- Nonneoplastic manifestations
- Nonneoplastic manifestations of diagnostic importance include features of NF1, in particular **café au lait macules** (CALMs), and other hyper- and hypopigmented skin alterations.
- Most children will have this feature (19).
- Other features include developmental venous anomalies, pilomatricomas (benign skin lesions that usually appear in the first two decades of life; ref. 20), **agenesis of the corpus callosum (脳梁欠損)**, and mild **immunodeficiency** with decreased levels of immunoglobulins IgG2/4 and IgA, among others (11).

Clinical Genetics

- Inheritance
- CMMRD mode of inheritance is consistent with an autosomal recessive pattern.
- Biallelic mutations have been reported in all LS-associated MMR genes (MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2).
- Importantly, the frequency is strikingly different than in LS.
- The most commonly involved genes are PMS2 and MSH6, whereas MSH2 and MLH1 mutations are rare which might be explained by the lower penetrance and clinical severity of PMS2 and MSH6 heterozygous mutations on the one hand and the lethality of homozygous-null mutations in MSH2 on the other.

Diagnosis

- Protocol
- A clinical diagnostic protocol was developed by the European "Care for CMMRD (C4CMMRD)" consortium (Table 1; ref. 11).
- The scoring system is highly sensitive for CMMRD and suggests genetic counselling and testing for patients fulfilling these criteria. CMMRD should be suspected in all individuals who reach a score of three or more points.

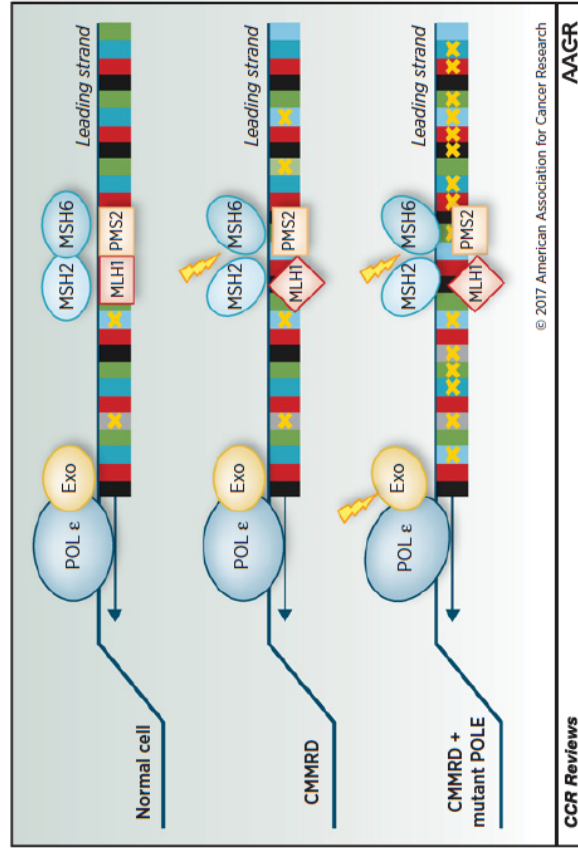
C4CMMRD scoring system for a clinical suspicion of CMMRD in cancer patients

Indication for CMMRD testing in cancer patients	≥ 3 points
Malignancies/premalignancies: one is mandatory, if more than one is present in the patient, add the points	
Carcinoma from the LS spectrum ^a at age <25 years	3 points
Multiple bowel adenomas at age <25 years and absence of APC/MUTYH mutation(s) or a single high-grade dysplasia adenoma at age <25 years	3 points
WHO grade III or IV glioma at age <25 years	2 points
NHL of T-cell lineage or sPNET at age <18 years	2 points
Any malignancy at age <18 years	1 point
Additional features: optional; if more than one of the following is present, add the points	
Clinical sign of NF1 and/or ≥2 hyperpigmented and/or hypopigmented skin alterations (>1 cm in the patient)	2 points
Diagnosis of LS in a first-degree or second-degree relative	2 points
Carcinoma from LS spectrum ^b before the age of 60 in first-degree, second-degree, or third-degree relative	1 point
A sibling with carcinoma from the LS spectrum ^c , high-grade glioma, sPNET, or NHL	2 points
A sibling with any type of childhood malignancy	1 point
Multiple pliomatricomas in the patient	2 points
One pliomatricoma in the patient	1 point
Agnesis of the corpus callosum or non-therapy-induced cavernoma in the patient	1 point
Consanguineous parents	1 point
Deficiency/reduced levels of IgG2/4 and/or IgA	1 point

Abbreviations: sPNET, supratentorial primitive neuroectodermal tumors; WHO, World Health Organization.

^aColorectal, endometrial, small bowel, ureter, renal pelvis, biliary tract, stomach, bladder carcinoma.

Figure 1. A model of replication repair deficiency.



© 2017 American Association for Cancer Research

CCR Reviews

AAGR

Figure 1.

A model of replication repair deficiency.

Both the internal proofreading capability of the DNA polymerases and the mismatch repair systems are key to preventing replication errors in dividing cells. Inherited mismatch repair defect or mutations in DNA polymerases lead to the gradual accumulation of mutations and, thus, increased cancer risk during adulthood. However, combination of mutations in mismatch repair and the exonuclease domains of POLE or POLD1 DNA polymerases results in an extremely rapid accumulation of mutations and onset of cancer in young children.

Table 2. Surveillance protocol for patients with CMMRD

Examination	Start age	Frequency	Tumors	Comment
MRI brain	At diagnosis	Q 6 months	Brain tumors	Should not be replaced with WBMRI
WBMRI	6 years	Once a year	All tumors	Should not replace dedicated CNS imaging
CBC	1 year	Q 6 months	Leukemia	May be considered
Abdominal U/S	1 year	Q 6 months	Lymphoma	May be considered Can be alternated with WBMRI
Upper gastrointestinal endoscopy; VCE, ileocolonoscopy	4 to 6 years	Once a year	Gastrointestinal tumors	Upper and lower endoscopy, to increase once polyps are found
GYN exam, transvaginal U/S, pipelle curettage, urine cytology, dipstick	20 years	Once a year	Genitourinary cancers	As per LS guidelines

Abbreviations: GYN, gynecologic; Q, every; U/S, ultrasound; VCE, visual capsule endoscopy.

資料

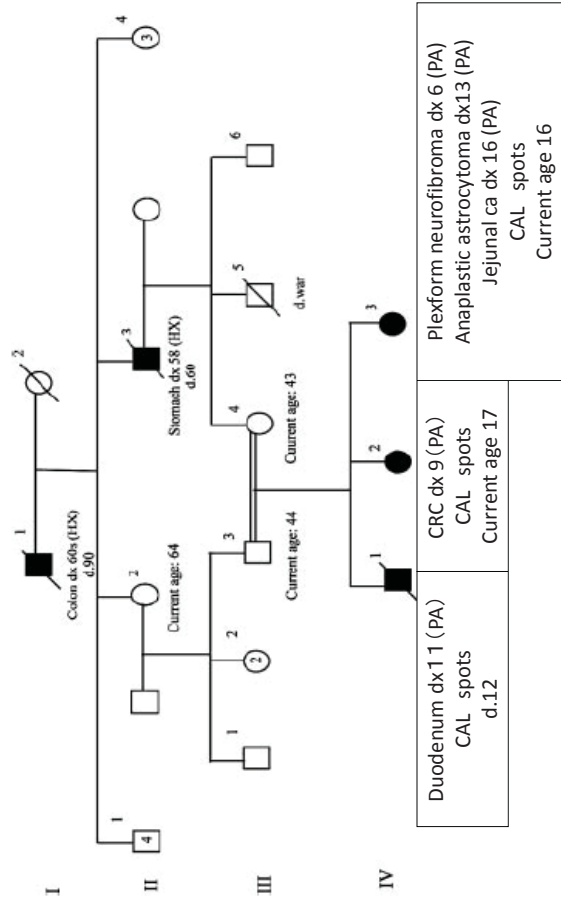


Fig. 1. Pedigree. dx, age at diagnosis; d, deceased (followed by age at death); CRC, colorectal cancer; CAL café-au-lait macules; PA, cancer confirmed by pathology report.

Pediatr Blood Cancer 2012;59:652-656

Oncologic Surveillance for Subjects With Biallelic Mismatch Repair Gene Mutations: 10 Year Follow-Up of a Kindred

Carol A. Durmo, MD,^{1,2,3*} Melyssa Aronson, MS,¹ Uri Tabori, MD,^{2,4} David Malkin, MD,^{2,4} Steven Gallinger, MD,¹ and Helen S. L. Chan, MB, BS^{2,4}

【Results】 Over the 10-year follow-up period, the screening protocol detected 15 tumors. These included three high-grade adenomatous colonic polyps and two colon cancers. In one child, MRI revealed an asymptomatic anaplastic astrocytoma which was treated by complete resection and radiation. All three cancers identified during surveillance were small and asymptomatic at diagnosis. The two sisters are currently 16 and 18 years of age with no evidence of malignant disease.

TABLE II. Asymptomatic Tumors Detected During Surveillance (n = 15)

Family member	Tumor and site	Pathology	Age at diagnosis (years)
Sister IV-3	Cecum and transverse colon polyps ^b (n = 3)	Adenomatous high grade dysplasia	9
	Renal mass	Cyst	9
	Duodenal polyp	Adenomatous low grade dysplasia	10
	Brain tumor ^b	Anaplastic astrocytoma	13
	Duodenal polyp	Adenomatous low grade dysplasia	14
	Jejunal tumor	Adenocarcinoma	16
	Hepatic mass	Hepatic adenoma	9
	Gastric polyp	Hyperplastic	11
	Gastric polyp	Hyperplastic	12
	Ileal nodules (counted as 1 in total)	Adenomatous low grade dysplasia	14
Sister IV-2 ^a	Duodenal polyp	Adenomatous low grade dysplasia	15
	Duodenal polyp	Adenomatous low grade dysplasia	16
	Rectal polyp	Adenomatous low grade dysplasia	16

^aDiagnosed with adenocarcinoma of the colon prior to starting the screening protocol; ^bUnderwent total colectomy and ileorectal anastomosis.

Pediatr Blood Cancer DOI 10.1002/pbc

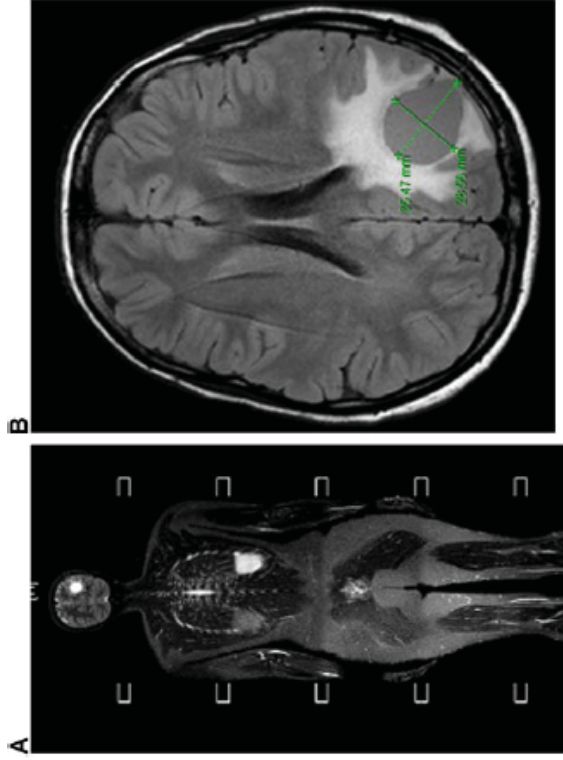


Fig. 2. Surveillance MRI reveals an **asymptomatic malignant glioma**.

A: Routine total body MRI reveals a small asymptomatic lesion in the left parieto-occipital lobe. B: T1 weighted MRI demonstrating the lobulated left parietal intra-axial tumor.

Cafe' -au-lait macules (斑点)



Cafe' -au-lait macules in an adolescent with biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D). Note the variation in pigmentation and irregular borders characteristic of BMMR-D.



Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com



Review

Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome

Carol A. Durno^{a,b,c,*}, Philip M. Sherman^c, Melyssa Aronson^a, David Malkin^d, Cynthia Hawkins^e, Doua Bakry^d, Eric Bouffet^d, Steven Gallinger^a, Aaron Pollett^e, Brittany Campbell^f, Uri Tabori^d, International BMMRD Consortium

Genotype- phenotype

European Journal of Cancer (2015) 51, 977–983

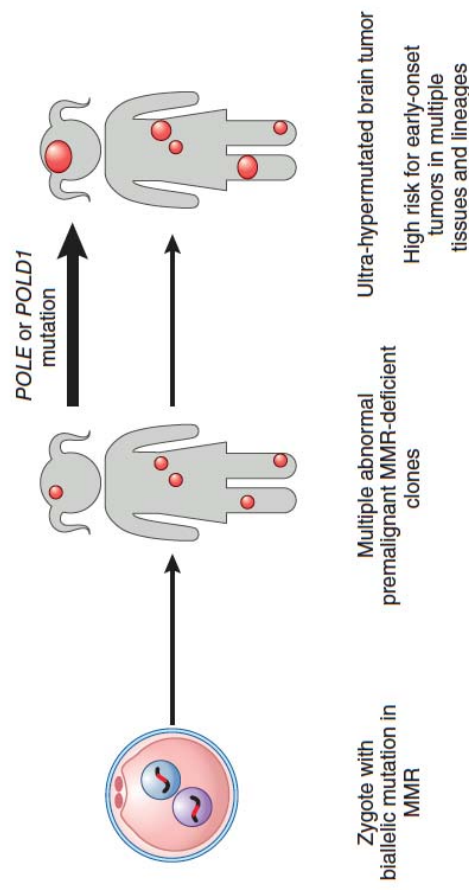
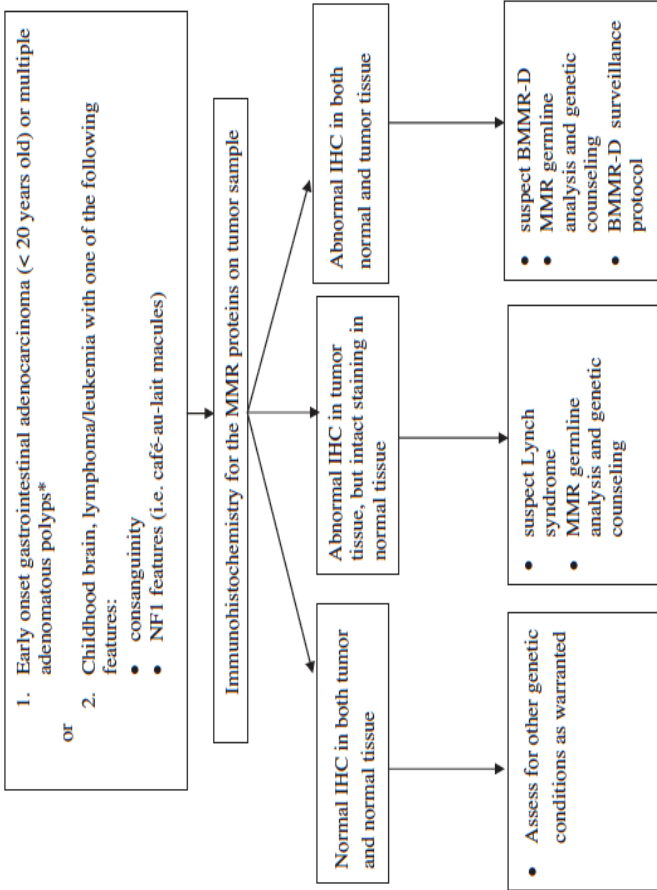


Figure 1 Mutation accumulation and cancer development in patients with bMMRD. Patients with bMMRD inherit deleterious variants in both copies of an MMR gene. Somatic mutations (rate indicated by arrow width) result in high risk for diverse cancers beginning in childhood. Malignant brain tumors have mutations of proofreading DNA polymerases, leading to mutation burdens among the highest ever documented.

Avalanching mutations in biallelic mismatch repair deficiency syndrome

Joshua J Waterfall & Paul S Meltzer

Tumors from pediatric patients generally contain relatively few somatic mutations. A new study reports a striking exception in individuals in whom biallelic germline deficiency for mismatch repair is compounded by somatic loss of function in DNA proofreading polymerases, resulting in 'ultra-hypermethylated' malignant brain tumors.

VOLUME 47 | NUMBER 3 | MARCH 2015 | NATURE GENETICS

Gastroenterology 2017;152:1605-1614

CONSENSUS GUIDELINES

Recommendations on Surveillance and Management of Biallelic Mismatch Repair Deficiency (BMMRD) Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer

Carol Dumo,¹ C. Richard Boland,² Shlomi Cohen,³ Jason A. Dominitz,^{4,5} Frank M. Giardiello,⁶ David A. Johnson,⁷ Tonya Kaitenbach,⁸ T. R. Levin,⁹ David Lieberman,¹⁰ Douglas J. Robertson,^{11,12} and Douglas K. Rex¹³



米國4学会
合同声明

- Gastroenterology **152**(6): 1605-1614.
- Am J Gastroenterol **112**(5): 682-690. Volume 85, No. 5 : 2017
- Gastrointest Endosc **85**(5): 873-882.
- J Pediatr Gastroenterol Nutr **64**(5): 836-843.

Table 2 . Clinical and Laboratory Features to Raise Suspicion for Possible BMMRD

- ✓ Child or young adult with a Lynch syndrome cancer (colorectal, small bowel, ureter, endometrial, and so forth)
- ✓ Child or young adult with colonic adenomatous polyposis **not explained** by a known polyposis syndrome mutation (familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis)
- ✓ Any child or young adult with cancer plus parental consanguinity, **cafe au-lait macules**, or features of neurofibromatosis, not explained by other confirmed germline mutation (ie, neurofibromatosis)
- ✓ Any cancer with **abnormal immunohistochemistry for the DNA-MMR proteins in normal and tumor tissue**
- ✓ History of brain cancer, lymphoma, or leukemia without history of radiation
- ✓ Any child or adult with **hypermutated** tumor

Table 1 . Estimated Penetrance and Age of Onset of Neoplasms in BMMRD (一部改訂)

Organ	Estimated penetrance, %	Age at diagnosis, median (range), y
Small-bowel adenomas	50	12 (10–20)
Colorectal adenomas	>90	9 (6–15)
Small-bowel cancer	10	28 (11–42)
Colorectal cancer	70	16 (8–48)
Low-grade brain tumors	Unknown	Unknown
High-grade brain tumors	70	9 (2–40)
Lymphoma	10–40	5 (0.4–30)
Leukemia	10–40	8 (2–21)
Endometrial cancer	<10	(19–44)
Urinary tract cancer	<10	(10–22)

Classical LFS

Soft-Tissue Sarcomas, Breast Cancer, and Other Neoplasms
Li, FP, Fraumeni, JF. Ann Int Med. 1969

A Cancer Family Syndrome in Twenty-four Kindreds

Li, FP, Fraumeni, JF. Cancer Res. 1988

Germ Line p53 Mutations in a Familial Syndrome of Breast Cancer, Sarcomas, and Other Neoplasms

Marlin, D. Science 1990

■ Classical LFSの定義

以下の①から③の全てを満たす

- ① 発端者が45歳未満で肉腫を発症
- ② 第1度近親者(親、兄弟、子)が45歳未満でがんと診断
- ③ 第1、第2近親者(祖父母、叔父、叔母、甥、姪、孫)が45歳未満でがんと診断、あるいは、年齢を問わず肉腫を発症

Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome

Review Work

国立がん研究センター

小児腫瘍科

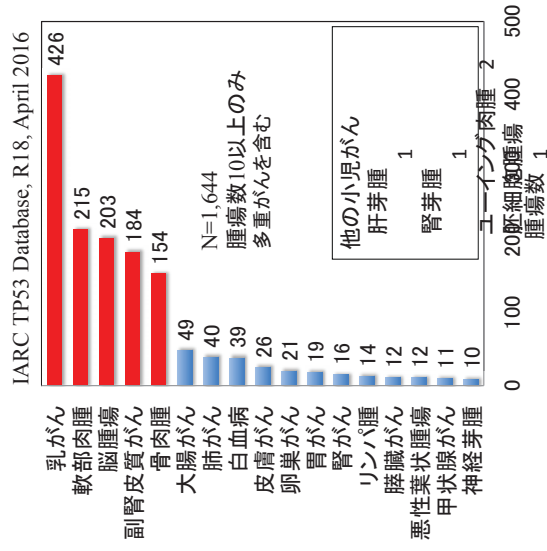
熊本忠史

ChompretのTP53変異スクリーニングの基準 (2015)

- 家族歴
 - 発端者が46才未満のLFSコア腫瘍を持ち、
 - 第一度あるいは第二度近親者の少なくとも一人が56才未満でLFSコア腫瘍を持つもの、または多重がんをもつこと。
 - 発端者が乳がんの場合は乳がんを発症した近親者を除外する。
- 多重がん
 - 発端者が多重がん(両側乳がんを除く)をもち、そのうち2種類がLFSコア腫瘍で、46才未満で最初のLFS腫瘍を発症。
- 希少がん
 - 副腎皮質がん、脈絡叢がん、胎児型退形成亜型横紋筋肉腫の患者。
 - 家族歴は問わない。
- 若年乳がん
 - 31才以下の乳がん患者

Bougeard G. J Clin Oncol2015;33:2345

LFSのコア腫瘍



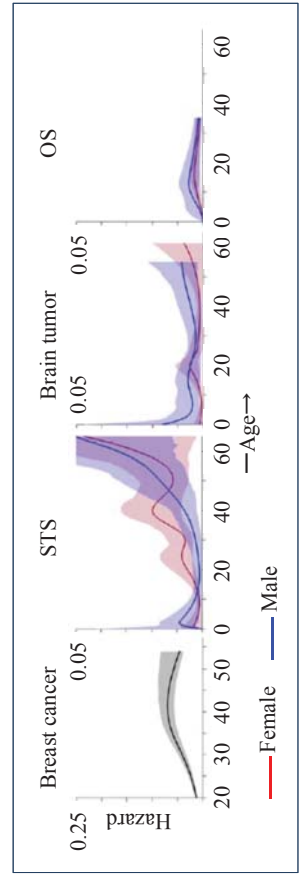
小児がんにおけるTP53 Germline mutationの頻度

Neoplasms	TP53 germline mutation (%)
Rhabdomyosarcoma with diffuse anaplasia	80%
Adreno-cortical carcinoma	50%
Choroid plexus carcinoma	40%
Low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia	40%
SHH medulloblastoma	10%~
Osteosarcoma	~10%
Relapsed ALL	1~2%
Neuroblastoma	rare

Penetrance

NCI
LFS家系 107
LFS carrier 286人

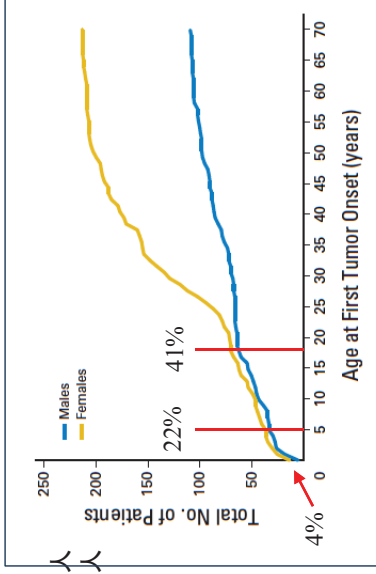
- がん累積罹患率: 100%
- がん累積罹患率50%: 男性46才、女性31才
- 女性: Breast cancer (54%), STS (15%), Brain tumor (6%), OS (5%)
- 男性: STS (22%), Brain tumor (19%), OS (11%)
- Second cancer: 10年以内に50%



Mai, P.L. Cancer. 2016;122:3673

Penetrance

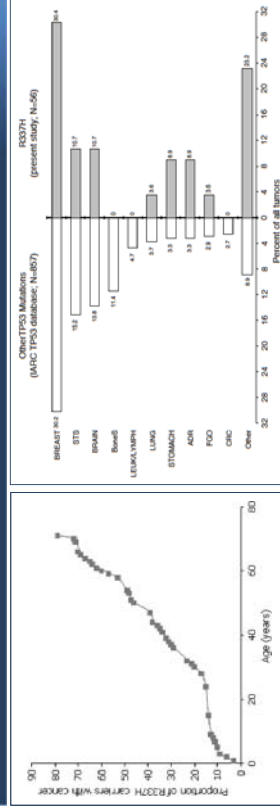
France
LFS家系 214
LFS carrier 415人
がん発症 322人



- 小児/青年: OS (30%), ACC (27%), Brain tumor (25%), STS (23%)
- 成人: Breast cancer (79% in female), STS (23%)
- Second cancer: 40%

Bougeard, GJ. Clin Oncol. 2015;33:2345

Brazilian Founder Mutation

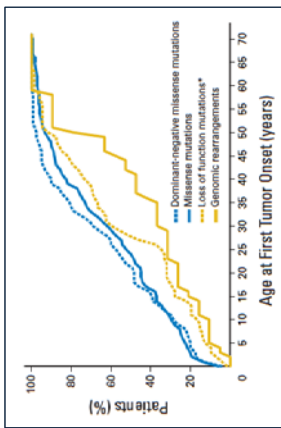


- p.R337H, c.1010G>A
- 南/南東ブラジル人の0.3% (30万人)
- 発症するがん種は他のTP53 germline mutationと類似
- 30才未満のがん浸透率が低い (15-20% vs 50%)
- ACCの発症率が高い (8% vs 4%)
- 若年成人の甲状腺乳頭がん、腎がん、肺腺がんの発症率が高い
- 成人腫瘍の発症年齢が遅い: 乳がん (40才 vs 32才)

Garrotano, S. Human Mutation. 2010;31:143, Achatz, MIW. Cancer Letters. 2007;245:96

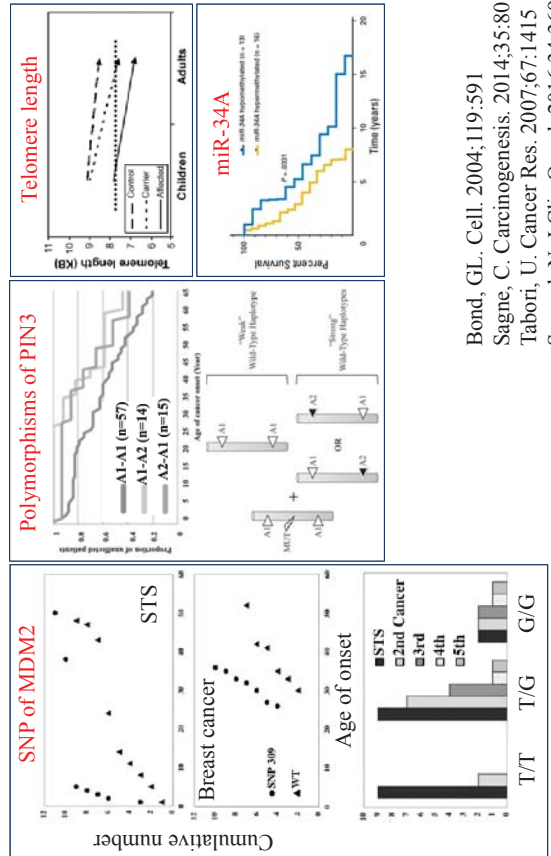
TP53 function and phenotype-genotype correlation

- Hot spot (R175H, G245S, R248Q, R248W, R273H, R282W): LFSの20%
- De novo: LFSの25%
- DNA-binding domainの dominant negative missense mutation: Brain tumor (62%), OS (20%), RMS (36%)
- Non-dominant negative mutation: ACC (76%)



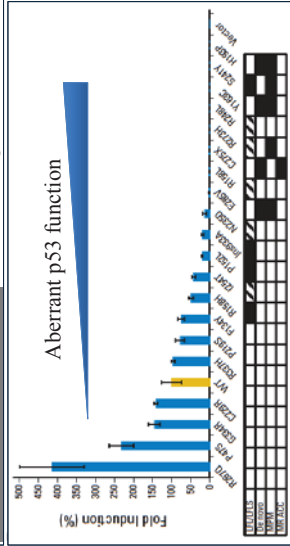
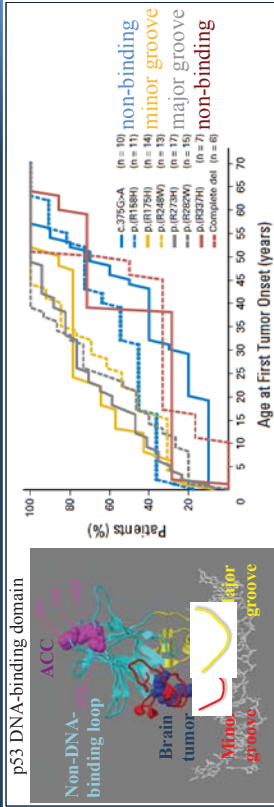
Bougeard, GJ. Clin Oncol. 2015;33:2345

Genetic Modifier of TP53



Bond, GL. Cell. 2004;119:591
Sagne, C. Carcinogenesis. 2014;35:807
Taborni, U. Cancer Res. 2007;67:1415
Samuel, N. J Clin Oncol. 2016;34:3697

TP53 function and phenotype-genotype correlation



Oliver, M. Cancer Res. 2003;63:6643
Bougeard, G. J Clin Oncol. 2015;33:2345
Wasserman, JD. J Clin Oncol. 2015;33:602

Cancer Screening/Surveillance Protocol

がん種	オーストラリア	NCCN	ドイツ
頭頸皮膚がん	・検診エコー 3〜4か月毎、生後〜10歳 ・記載なし	・記載なし	・検診エコー 3〜4か月毎、出生〜40歳 ・生化学 (TPO/プロラクチン/甲状腺ホルモン、DHEAS、アンドロステノジオン) 3〜4か月毎、生後〜40歳 ・可能な場合、時間別コルチゾール
乳がん	・自己診察 18歳から ・乳腺MRI 毎年、20〜25歳から ・乳腺マンモグラフィ 毎年、30〜75歳 ・乳腺マンモグラフィとマンモグラフィを併用 ・乳腺マンモグラフィとマンモグラフィを併用 ・リスク低減術前乳房切除を検討	・乳癌に罹患、18歳から ・自己診察 毎月、18歳から ・乳腺MRI 毎年、20〜25歳 (MRI不可の場合、マンモグラフィ) ・造影乳腺MRIとマンモグラフィ 毎年、30〜75歳 ・乳腺マンモグラフィとマンモグラフィを併用 ・リスク低減術前乳房切除を検討	・自己診察 毎月、18歳から ・自己診察 毎月、18歳から、あるいは、自己診察 毎月、18歳から、あるいは、自己診察 毎月、18歳から、あるいは、自己診察 毎月、18歳から ・造影乳腺MRIとマンモグラフィ 毎年、30〜75歳、あるいは、自己診察 毎月、18歳から、あるいは、自己診察 毎月、18歳から ・マンモグラフィとマンモグラフィを併用 ・マンモグラフィとマンモグラフィを併用 ・マンモグラフィとマンモグラフィを併用 ・マンモグラフィとマンモグラフィを併用
膵臓癌	・全身MRIに含まれる脳MRI 毎年、可能な限り小児期より定期的検査 毎年 ・新たに神経症状を認めた場合は早急に報告 ・全身MRI 毎年 ・新たに症状に留意	・全身MRI 毎年、可能な限り小児期より定期的検査 毎年 ・新たに神経症状を認めた場合は早急に報告 ・全身MRI 毎年 ・新たに症状に留意	・全身MRI 毎年、出生時から ・リスク低減術前乳房切除を考慮 ・脳MRI 毎年、出生時から
肉腫	・全身MRI 毎年 ・新たに症状に留意	・全身MRI (あるいは同等の検査) 毎年 ・新たに症状に留意	・全身MRI 毎年、出生時から ・新たに症状に留意
血液腫瘍	・記載なし	・記載なし	・記載なし
結腸直腸がん	・内視鏡 2〜5年毎、25歳から、あるいは、大腸がんを罹患した家族で、発症年齢が最も早い年齢より10年前から ・内視鏡 2〜5年毎、25歳から、あるいは、大腸がんを罹患した家族で、発症年齢が最も早い年齢より10年前から ・記載なし	・大腸内視鏡 2〜5年毎、25歳から、あるいは、大腸がんを罹患した家族で、発症年齢が最も早い年齢より10年前から ・大腸内視鏡 2〜5年毎、25歳から、あるいは、大腸がんを罹患した家族で、発症年齢が最も早い年齢より10年前から ・記載なし	・大腸内視鏡 2〜5年毎、25歳から、あるいは、大腸がんを罹患した家族で、発症年齢が最も早い年齢より10年前から ・大腸内視鏡 2〜5年毎、25歳から、あるいは、大腸がんを罹患した家族で、発症年齢が最も早い年齢より10年前から ・記載なし
胃がん	・記載なし	・記載なし	・記載なし
皮膚がん	・記載なし	・記載なし	・皮膚科的診察 毎年、18歳から ・全身MRI 毎年、出生時から ・新たに症状に留意
その他	・記載なし	・記載なし	・記載なし

Cancer Screening/Surveillance Protocol

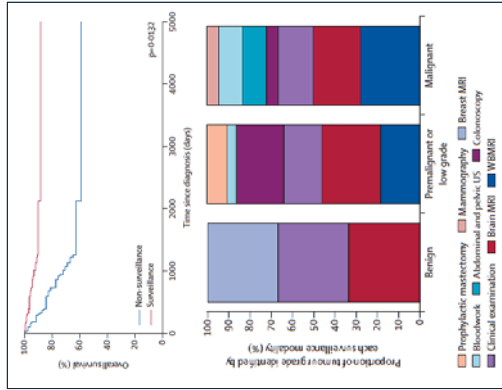
Table 1. Reported spectrum and frequency of tumours associated with germline TP53 mutations, and screening availability

Tumour type	Number of tumours reported (% of total tumours)				Known screening	Benefit of early detection	Proven prevention/prophylaxis
	Blich et al. 2001 ^a	Nichol et al. 2003 ^b	Corzales et al. 2009 ^c	Pujils et al. 2013 ^d			
Breast	38 (25.7)	151 (30.6)	189 (25.6)	44 (32.6)	28 (26.4)	413 (27.8)	Mastectomy/SERM/ oophorectomy ^{e,f,g}
Soft-tissue sarcoma	19 (12.8)	88 (17.8)	124 (16.8)	38 (28.1)	14 (13.2)	205 (13.8)	NO
Brain	14 (9.5)	69 (14.0)	115 (15.6)	13 (9.6)	13 (12.3)	192 (12.9)	NO
Osteosarcoma	10 (6.8)	66 (13.4)	89 (12.1)	1 (0.7)	9 (9.5)	129 (8.6)	NO
Adrenocortical	7 (4.7)	32 (6.5)	32 (4.3)	14 (10.3)	2 (1.9)	162 (10.7)	NO
Bladder	1 (0.7)	NA**	3 (0.4)	0	1 (0.9)	1 (0.07)	None
Colorectal ^h	3 (2.0)	8 (1.6)	19 (2.6)	4 (3.0)	6 (5.6)	43 (2.9)	Collectomy/oophorectomy/ NSAIDs ^{i,j,k,l,m}
Gastro- ^l	7 (4.7)	12 (2.4)	23 ⁿ (3.1)	NA**	3 (2.8)	19 (1.3)	NO
Haematological	10 (6.8)	15 (3.0)	36 (4.7)	6 (4.4)	3 (2.8)	56 (3.8)	NO
Kidney/Wilms	7 (4.7)	0	3 (0.4)	0	3 (2.8)	16 (1.1)	NO
Liver	0	NA**	2 (0.3)	NA**	2 (1.9)	4 (0.3)	NO
Lung	10 (6.8)	17 (3.4)	29 (3.9)	4 (3.0)	6 (5.7)	34 (2.3)	NO
Malignant phylodes	2 (1.4)	NA**	0	2 (1.5)	0	NS ^o	Mastectomy ^m
Melanoma	2 (1.4)	6 (1.2)	6 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.9)	40 (2.9)	NO
Oesophagus	3 (2.0)	0	3 (0.4)	NA**	0	NS ^o	NO
Ovary	1 (0.7)	7 (1.4)	16 (2.2)	4 (3.0)	1 (0.9)	26 (1.8)	NO
Pancreas	6 (4.1)	NA**	3 (0.4)	1 (0.7)	4 (3.8)	NS ^o	Oophorectomy ^{l,m}
Prostate	1 (0.7)	NA**	7 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.9)	4 (0.3)	NO
Testis	1 (0.7)	0	1 (0.3)	NA**	0	7 (0.5)	NO
Thyroid	0	NA**	5 (0.7)	2 (1.5)	0	NS ^o	NO
Other	6 (4.1)	23 (4.7)	34 (4.6)	NA**	9 (8.5)	129 (8.7)	NA
Total	148	484	738	135	106	1,485	NA

McBride, KA. 2014;11:260

Toronto Protocol

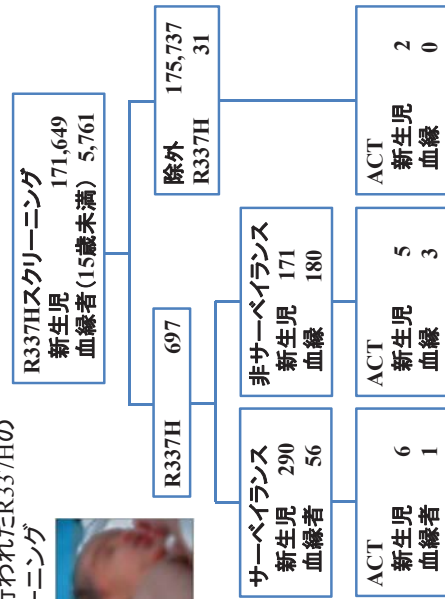
- LFSの家族を11年以上にわたって前方診的に追跡
- サーベイランス群のコンプライアンスは90%以上
- 追跡期間中央値32ヶ月
- サーベイランス群59人中19人に40腫瘍
- 非サーベイランス群49人中43人に61腫瘍
- サーベイランス群40腫瘍中25腫瘍は低グレードある
- いは前がん病変
- 5年生存率はサーベイランス群88.8%、非サーベイランス群59.6%
- 全身MRIで10腫瘍を発見、全体の20%、偽陽性、偽陰性がそれぞれ2件
- 腹部エコーと血液検査でACC全3腫瘍中2腫瘍を発見
- 脳MRIで脳腫瘍8腫瘍を発見
- 身体診察で8腫瘍を発見
- 大腸内視鏡検査で腺腫5腫瘍、直腸癌1腫瘍
- 骨盤エコーではACCを除き腫瘍は発見されなかった



Villani, A. Lancet Oncol. 2016;17:1295

Screening/Surveillance of TP53 R337H in Brazil

南ブラジルで行われたR337Hの新生児スクリーニング



全体: 0.41% (697+31/171,649+5761) 新生児: 0.29% (290+171+31/171,649)

Custodio G. J Clin Oncol 2013;31:2619

Screening/Surveillance of TP53 R337H in Brazil

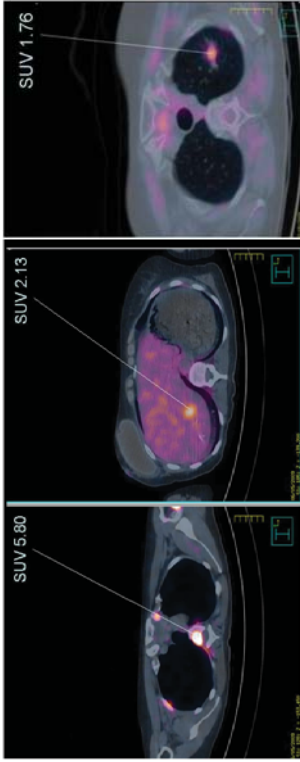
特徴	サーベイランス群	非サーベイランス群	P
診断時年齢(才) 中央値(範囲)	1.91 (0.18 – 2.92)	1.27 (0.81 – 3.43)	.999
性別 男/女	1/6	2/6	.999
腫瘍重量(g) 中央値(範囲)	22.0 (0.52 – 45.0)	90.0 (40.0 – 780.0)	.003
腫瘍用量 (cm ³) 中央値(範囲)	35.0 (0.6 – 52.0)	148.5 (46.0 – 828.0)	.007
病期(患者数) I / II / III	7 / 0 / 0	4 / 2 / 2	.077
初期治療(患者数) 手術のみ 手術+化学療法	7 0	4 4	.077

Custodio G. J Clin Oncol 2013;31:2619

18F-FDG PET-CT for Surveillance

ブラジルの6家系30人の成人のサーベイランス

Patient number	Gender/age	Previous history of cancer (age)	Concentration area	TP53 mutation	SUV max	Histopathological or imaging diagnosis
04	F/67	Breast (61, 61), thyroid (62), skin (65)	Lung	p.R37H	1.7	Mixed acinar/bronchioalveolar carcinoma
11	F/62	No	Pelvis	p.T125T	5.1	Adenocarcinoma of the ovary
07	F/40	Breast (38)	Bones/liver	p.R37H	5.8	Metastases of breast cancer
01	F/28	No	Pelvis	p.R37H	2.02	Bertholin cyst
16	F/60	No	Mesenteric root	p.T125T	7.0	Lymph nodes; reactive hyperplasia
20	M/56	Thyroid (64)	Right axillary	p.R37H	2.0	Single lymph node; reactive hyperplasia



Nogueira, STS. Frontiers in Oncol. 2015;5:1

Psychosocial Impacts on Children and family members

- サーベイランスと平行して、心理社会的影響についての**前方視的**研究が必要。
- LFSの家族は死別や健康に対する恐れなど多くの**経験**から、顕著な**精神的重荷**を感じている。
- サーベイランスは、**コントロール感**を増強し、安心、活力を与える。
- サーベイランスの密なスケジュールはそれぞれ自身が重荷となり、すべてのLFSの人が受け入れるとは限らず、**不安を掻き立て**ることもある。
- 次世代シーケンサーパネル検査の普及に伴い、**家族歴のないLFSの人**が増加してきており、新たな心理社会的問題が生じている。
- 医師や看護師、精神科医、遺伝カウンセラーなどからなる**包括的ケアチーム**が、家族や患者の**代弁者**や**利害関係者**らとともに、探索し、解決していく問題である。

Screening/Surveillance - Recommendation

- 対象
 - ・TP53 germline mutationを有する人、および、古典的LFSに合致する人。
 - いつ開始し、いつ中止するか
 - ・遺伝子診断、臨床診断後すぐに開始し、生涯継続する。
 - ・家族にTP53 germline mutationを有する人がいる場合は、出生後すぐに遺伝子検査を受け、1ヶ月以内に開始する。
 - 途中で変更すべきか
 - ・性別や年齢により変更する(幼少期のACC、若年成人女性の乳がん)
 - 遺伝子型にあわせべきか
 - ・DNA-binding domainのdominant negativeな変異を有するLFSは高侵襲性かつ早期にがんを発症する。
 - ・これまでに蓄積されたデータからは、遺伝子型によりがん発症を予測することはまだ困難。

Screening/Surveillance - Recommendation

- 小児(出生~18才)
 - 全身評価
 - ・完全な身体診察 3~4か月毎 血圧、成長曲線(特に急速な身長体重の増加に留意)、クッシング様顔貌、男性化(恥毛、腋下の湿気、成人の体臭、男性型脱毛、陰核肥大、陰茎成長)と神経学的評価
 - ・いかなる医学的事象に対しても、かかりつけ医とともに迅速に評価
 - 副腎皮質がん
 - ・腹部骨盤エコー 3~4か月毎
 - ・エコーが不可の場合は血液検査3~4か月毎 総テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステジオン
 - 脳腫瘍
 - ・脳MRI 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常か、新たな異常を認めない場合は造影は不要
 - 骨軟部腫瘍
 - ・全身MRI毎年

成人

- 全身評価
 - ・完全な身体診察 6か月毎
 - ・いかなる医学的事象に対しても、かかりつけ医とともに迅速に評価
- 乳がん
 - ・乳房に留意: 18歳から
 - ・乳房診察 年2回: 20歳から
 - ・乳房MRI 毎年: 20~75歳
 - ・リスク低減乳房切除を考慮
- 脳腫瘍
 - ・脳MRI 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常の場合には造影は不要
- 骨軟部腫瘍: 18歳から
- ・全身MRI 毎年
- ・腹部骨盤エコー 12か月毎
- 消化管がん 25歳から
- ・上部及び下部消化管内視鏡 2~5年毎
- 悪性黒色腫: 18歳から
- ・皮膚科的診察 毎年

- 今後、必要な研究、開発など
- ・ サーベイランスの社会心理学的影響に関する研究
- ・ 種々のがんを早期に検出する新たな分子生物学的技術の開発
- ・ 日焼け防止、禁煙、放射線を用いた画像診断の極力回避など予防戦略
- ・ 遺伝子型にあわせたサーベイランス法の開発
- ・ 国際的な遺伝性腫瘍の登録システムとデータベースの構築



Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1

D. Gareth R. Evans^{1,2}, Hector Salvador³, Vivian Y. Chang^{4,5,6}, Ayelet Erez⁷, Stephan D. Voss⁸, Kami Wolfe Schneider⁹, Hamish S. Scott¹⁰, Sharon E. Plon¹¹, and Uri Tabori^{12,13}

D. Gareth R. Evans et al. Clin Cancer Res 2017;23:e46-e63

岡山大学病院小児血液・腫瘍科
嶋田 明

2017 第2回熊本班班会議

109



1. 概要

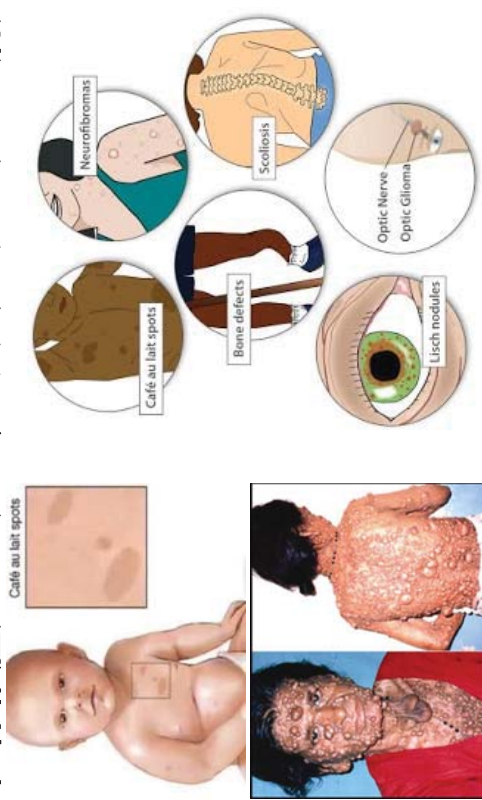
神経線維腫症I型 (neurofibromatosis type1: NF1、レックリングハウゼン病) は、カフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、その他骨、眼、神経系、(副腎、消化管)などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体優性の遺伝性疾患である。

神経線維腫症II型 (neurofibromatosis type2: NF2) は、両側性に発生する聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、その他の神経系腫瘍(脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫)や皮膚病変(皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑)、眼病変(若年性白内障)を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。

2017 第2回熊本班班会議

111

神経線維腫症1型 (NF1、レックリングハウゼン病)



2017 第2回熊本班班会議

110

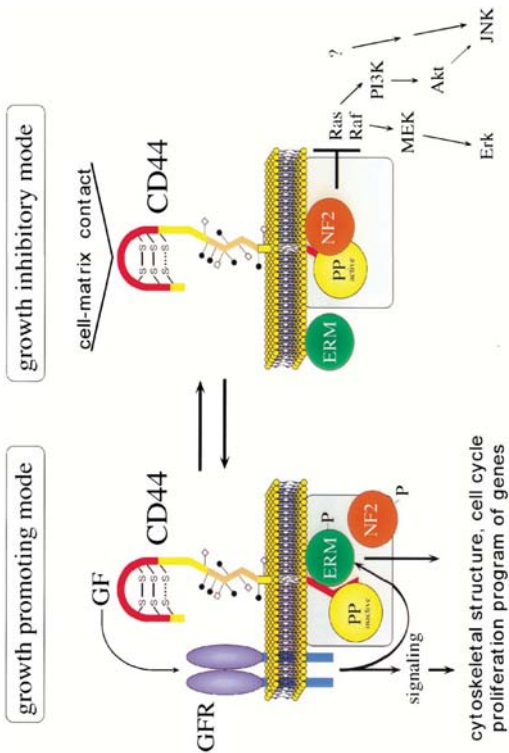
2. 原因

神経線維腫症I型の原因遺伝子は17番染色体長腕(17q11.2)に位置し、その遺伝子産物はニューロフィブロミン(neurofibromin)と呼ばれ、Ras蛋白の機能を抑制して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。NF1遺伝子に変異を来した神経線維腫症I型では、Rasの恒常的な活性化のため、Ras/MAPK経路の活性化とPI3K/AKT経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症II型の責任遺伝子は第22染色体長腕22q12に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質はmerlin(又はschwannomin)と名付けられている。merlinは腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症II型では、merlinの遺伝子に異常が生じ、正常なmerlinができないため発症する。同様に、神経線維腫症II型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでもmerlinの遺伝子に異常が見つかっている。

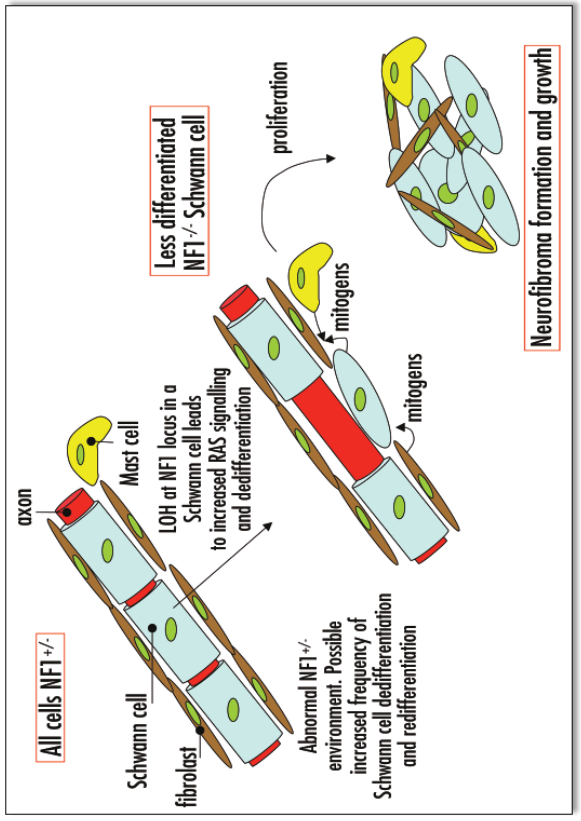
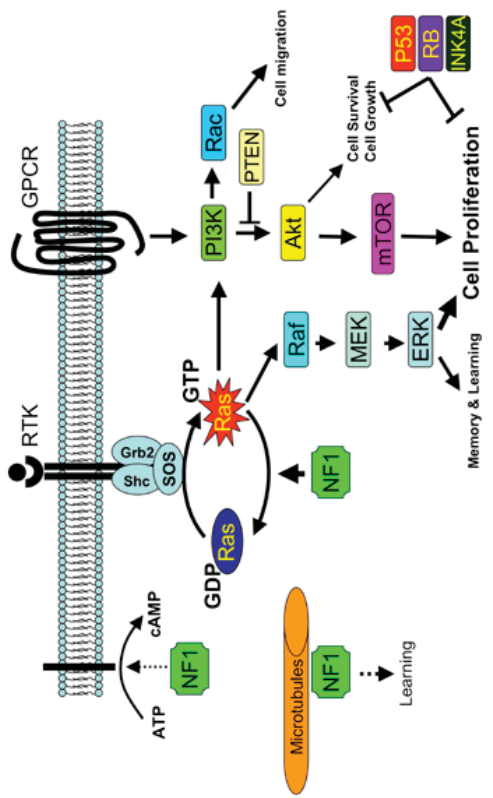
2017 第2回熊本班班会議

112



3. 症状

- ① 神経線維腫症型は、以下の症状を特徴とする。
 - ・カフェ・オ・レ斑—扁平で盛り上がりがない斑であり、色は淡いミルクココーヒ一色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。小児では径0.5cm以上、成人では径1.5cm以上を基準とする。
 - ・神経線維腫(neurofibroma)—皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他末梢神経内の神経線維腫、びまん性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)がみられることもある。悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)は末梢神経から発生する肉腫で患者の2~4%に生じる。
 - ・その他の症候:
 - 皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐色斑など。
 - 骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸部の変形など。
 - 眼病変—虹彩小結節(Lisch nodule)、視神経膠腫など。
 - 脳脊髄腫瘍—視神経膠腫、毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。
- そのほか unidentified bright object (UBO)、消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。



②神経線維腫症II型の発症年齢は様々であるが、10～20代の発症が多い。両側聴神経鞘腫と多数の神経系腫瘍が生じる。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、顔面神経麻痺、顔面のしびれ、歩行障害や小脳失調、痙攣、半身麻痺、視力障害、嚥下障害や構音障害などを伴うこともある。



2017 第2回熊本班班会議

2 or more neurofibromas (fibromatous tumors of the skin), or at least one plexiform neurofibroma



Table 1. Diagnostic criteria for NF1 (two or more must be present)

1. Six or more CAL macules, the greatest diameter of which is more than 5 mm in prepubertal patients and more than 15 mm in postpubertal patients
2. Two or more neurofibromas of any type, or one plexiform neurofibroma
3. Axillary or inguinal freckling
4. Optic glioma
5. Two or more Lisch nodules
6. A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia or pseudarthrosis
7. A first-degree relative with NF1 according to the preceding criteria

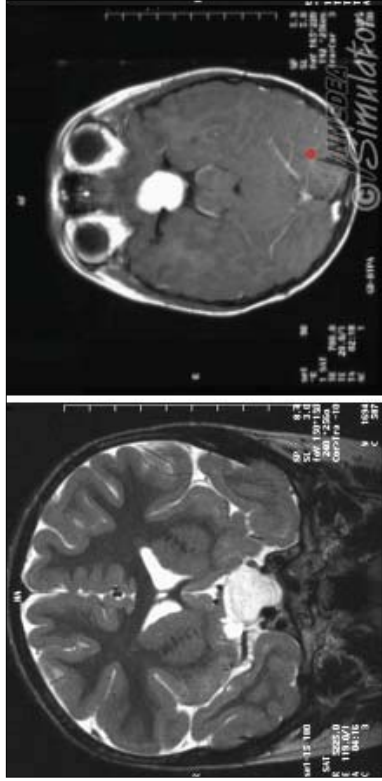


2017 第2回熊本班班会議

Axillary and/ or inguinal freckling



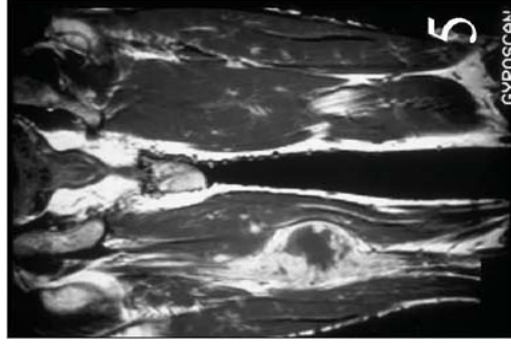
Optic glioma
precocious puberty, visual loss



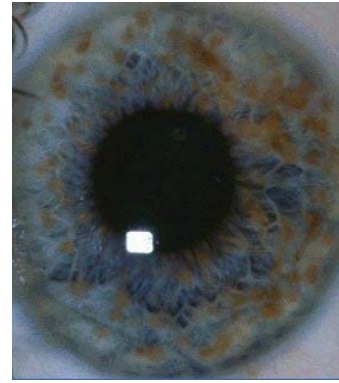
Plexiform neurofibromas

potential for transformation into malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST, malignant schwannomas)

FDG-PET/CTのモニタリングが有効



Lisch nodules

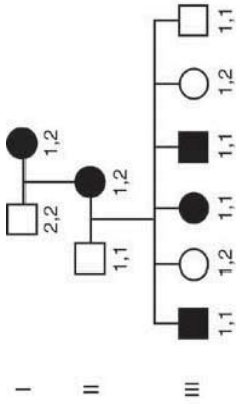


Specific bone lesions

Dysplasia of long bones, pseudoarthrosis of tibia, thinning of long bone cortex



First -degree family relative has a proven diagnosis of neurofibromatosis

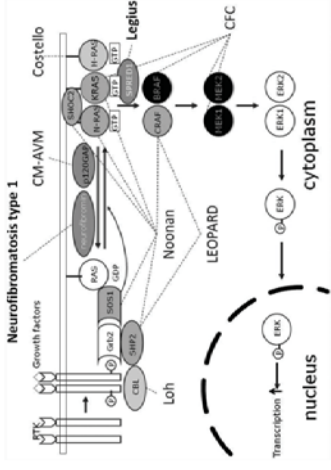


A family in which a mutation causing neurofibromatosis type 1 is transmitted in three generations. The genotype of a marker locus is shown for each pedigree member.

Pedigree for Neurofibromatosis Type 1

Legius syndrome

Clinicians need to be aware that a subset of individuals and families with multiple CAL macules, without other NF1 primary features, may have mutations in the SPRED1 gene, a condition called Legius syndrome



2017 第2回熊本班班会議

CMMRD

Biallelic mutations in any of the four mismatch repair genes *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, and *PMS2* result in one of the most aggressive childhood cancer predisposition syndromes, termed constitutional mismatch repair deficiency or constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD). The hallmark of the disease is early onset cancer, most often in childhood or young adulthood. The median age of onset of the first tumor is 7.5 years, with a wide range observed (0.4–39). The most common are malignant brain tumors, followed by gastrointestinal and hematologic malignancies.

2017 第2回熊本班班会議

NF1 is associated with highly elevated risks of **juvenile myelomonocytic leukemia**, **rhabdomyosarcoma**, and **malignant peripheral nerve sheath tumor** as well as substantial risks of noninvasive **pilocytic astrocytoma**, particularly **optic pathway glioma (OPG)**, which represent a major management issue.

Although, cancer risk is not the major issue facing an individual with NF1 during childhood.

2017 第2回熊本班班会議

Table 2. NF1 tumor features, with typical ages at presentation and childhood risk

Disease feature	Frequency (pediatric risk) in %		Update for key tumors*	Age of presentation
	Huson (15)	McGaughan (16)		
Patients in series	135	523	1,500	≥7 years
Periheral neurofibromas	>99	60 (20-60)		0-18 years
Plexiform neurofibromas	30	15 (15)		0-3 years
All plexiforms	1.2	6 (6)		Childhood
Large lesions of head and neck			6%	Lifelong
CNS tumors	1.5	5 (5-6)		Lifelong
Optic glioma (symptomatic)	1.5	2.0 (1)	2%	Lifelong
Other CNS tumors	1.5	2.0 (0.2)	0.2%	Lifelong
Spinal neurofibromas				Lifelong
Malignancy				Lifelong
Malignant peripheral nerve sheath tumors	1.5	5 (0.2)	0.2% ^b	0-5
Embryonal rhabdomyosarcoma	1.5	0.2 (0.2)	0.3%	Lifelong
Gastrointestinal tumors* (neurofibromas and GISTs)	2.2	2.0 (0)	0%	>10 years
Pheochromocytoma	0.7	0.4 (0.2)	0%	≥10 years
Duodenal carcinoid	1.5	2 (0.1)	0%	≥10 years
Gomus tumors in nail beds	0	0.2 (0.1)	0%	Adults (usually)

Abbreviation: GIST, gastrointestinal stromal tumor.

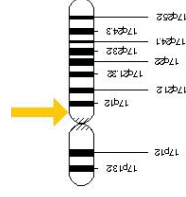
*Update based on 1,500 NF1 patients in the Manchester register.

^b0.2% by age 20 years.

*Frequency of GIST in adulthood has been found to be as high as 6%, but this may reflect MRI surveillance detecting asymptomatic tumors.

NF1-gene, chromosome 17 (17q11.2)

- Genetic code of neurofibromin synthesis. Regulation of signal –transduction –protein RAS
- GTPase activation
- 62 coding exons spread over 282kb.
- There are multiple NF1 pseudogene in the genome that complicate mutation analysis.
- Neurofibromin, 2,839 amino acid cytoplasmic protein
- Whole gene deletion (2-7%)
- Nontruncating mutation
- In-frame deletion (c2970_2972 delAAT) cause CAL macules-only type of NF1 similar to Legius syndrome



A variety of syndromes have overlapping features with NF1

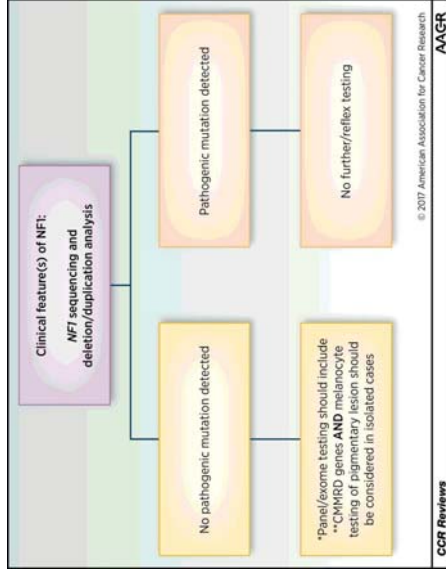
Some examples include pigmentary abnormalities due to mutations in *SPRED1*, CMM1RD due to biallelic *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, or *PMS2* mutations, RASopathy syndromes (such as LEOPARD/Noonan) due to mutations in *PTPN11*, or McCune–Albright syndrome due to mutations in *GNAS*

★ McCune Albright Syndrome

- aka polyostotic fibrous dysplasia
- Mechanism:
 - Activating mutation of $G_s\alpha$ resulting in unregulated cAMP formation.
 - Somatic mosaic mutation, therefore not lethal and variable phenotype.
- Classic Triad:
 - cystic bone lesions causing easy fracture - Tc bone scan
 - cafe au lait spots
 - sexual precocity



Most centers begin genetic testing with the NF1 and SPRED1 genes !



Next-generation sequencing panel/focused exome should include at least GNAS, MLH1, MSH2, MSH6, NF2, PMS2,PTPN11, SOS1, and SPRED1 (if not already tested) and either reflex to, or include, deletion/duplication analysis of each gene.

2017 第2回熊本班班会議 134

Cancer/Tumor Screening/Surveillance Protocol

2017 第2回熊本班班会議 133

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Summary of recommendations for childhood management

1. Genetic testing: Children considered at risk of NF1 especially with 6t CAL macules or diagnosed with NIH criteria should ideally have genetic testing of the NF1 gene with an RNA-based approach and testing of SPRED1 if pigmentary features only
2. Genetic testing: Those testing negative should be considered for a panel of genes including GNAS, MLH1, MSH2, MSH6, NF2, PMS2, PTPN11, SOS1, and SPRED1 (if not already tested)
3. General: Annual history and physical exam (including skin and neurologic exam and also blood pressure, height, weight, and pubertal development) Tumor surveillance
4. OPG: Children with NF1 should have 6–12 monthly ophthalmic assessments from birth to 8 years. One baseline assessment of color vision and visual fields should be undertaken when the child is developmentally able.

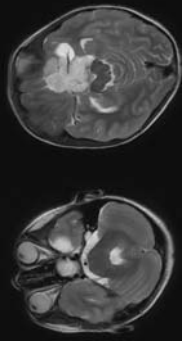
2017 第2回熊本班班会議 135

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

5. MPNST: Assess with history and clinical examination annually for typical signs of MPNST: any nondermal neurofibroma with rapid growth, loss of neurologic function, or increasing pain or change in consistency
6. JMML: Assess for risk of JMML in NF1 in children with juvenile xanthogranulomas
7. Internal burden: A baseline whole-body MRI should be considered between ages 16 and 20 years to assess internal tumor burden to determine adult follow-up regimen
8. Routine MRI: MRI surveillance is not currently recommended unless symptomatic or with an already diagnosed tumor. Specific biochemical or imaging surveillance for tumors with absolute risks in childhood below 1% is not recommended such as for pheochromocytoma, neuroendocrine tumors, MPNST, or non-optic glioma.

2017 第2回熊本班班会議 136

Especially, in children



OPG does not affect overall survival of children with NF1 (unlike in children with sporadic OPG), and little is known about the natural history of OPG.

Nonetheless, there is a clear need to make an early diagnosis of OPG before significant loss of vision occurs.

As the greatest risk of developing OPG is during childhood (especially in children <7 years of age), ophthalmologic exams should start when the NF1 diagnosis is established and continue throughout childhood.

Recommendation for transition to adulthood

- Young adults with NF1 should be counseled on the future risk of MPNST and the cardinal signs.
- Women ages 30 to 50 should be advised of the increased breast cancer risks of 4- to 5-fold and to access extra breast screening according to guidelines for moderate (20%) lifetime risk or high risk if additional family history of breast cancer.
- NF1-affected individuals with high internal tumor burden and/or whole gene deletions should be referred to a specialist NF1 network clinic for long-term follow-up and surveillance.
- All adults with NF1 should have at least annual blood pressure checks and access to specialist clinics if they develop cardinal features of MPNST, gastrointestinal stromal tumors, or other NF1-related major complications.

H29年度厚労科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

ヘッジホッグとは何か？

ヘッジホッグ ↑

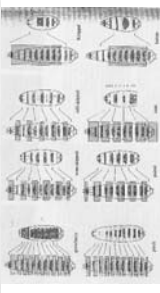


ハリネズミ

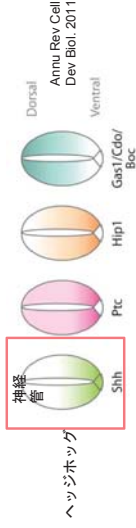
1995年ノーベル医学生理学賞
シヨウジョウウバエの紫外線照射実験において生じたギザギザ胚の原因タンパクをヘッジホッグと命名した。神経管腹側に発現し分化誘導する。



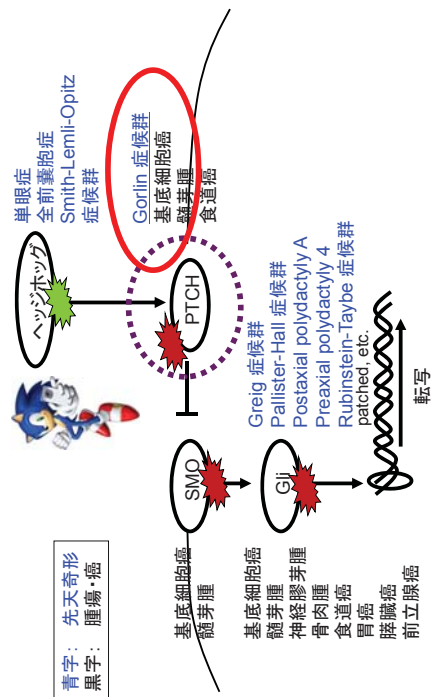
Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*
Christiane Nusslein-Volhard & Eric Wieschaus



Nature 287: 795-801, 1980



ヘッジホッグとヒト疾患との関係



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

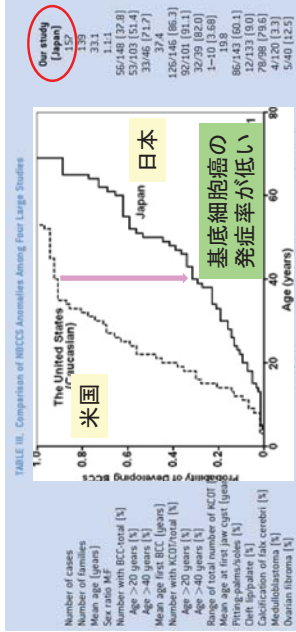
1960年Gorlinらによって報告された神経皮膚症候群。形態異常と高発癌性を示す常染色体優性遺伝疾患であり、母斑基底細胞癌症候群とも呼ばれる。
形態異常として、基底細胞母斑、手掌小陥凹、顎骨内嚢胞、大脳鎌石灰化、肋骨異常等呈し、加齢とともに髄芽腫、卵巣線維腫、基底細胞癌を生じることが特徴である。本疾患の責任遺伝子はPTCHでヘッジホッグの受容体をコードする。



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.
^a Data 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

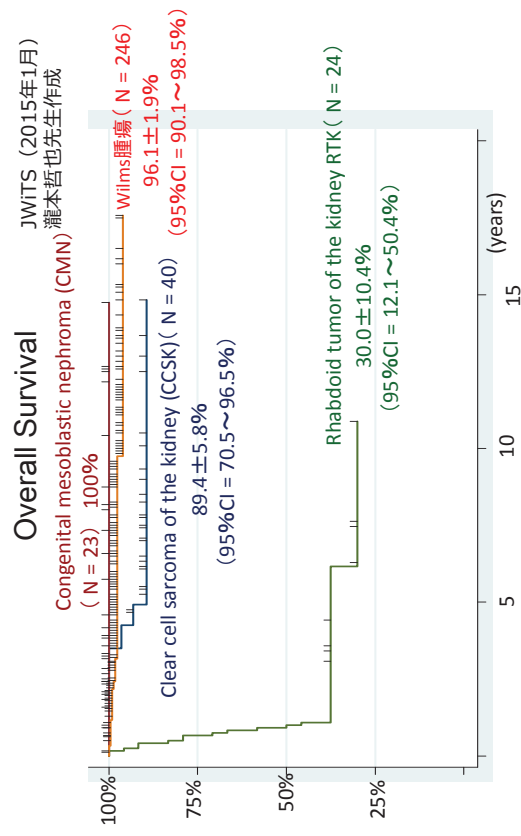
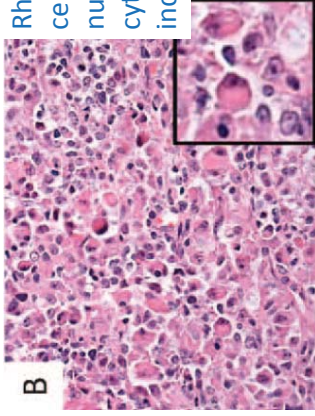
12カ月未満の軟部腫瘍の14%を占める。乳児腎腫瘍では18%を占めるが、小児腎腫瘍(1-14歳)における比率は2%に下がる。AT/RTsの頻度は他部位の腫瘍より高く、7歳以下の脳腫瘍の6-7%を占める。

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

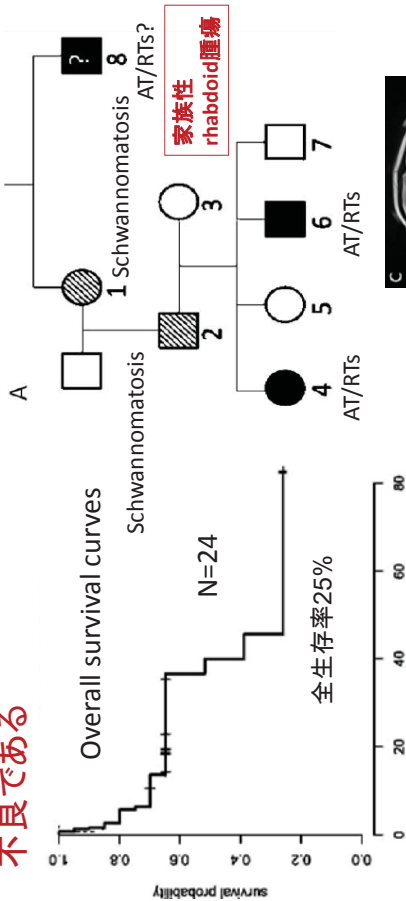
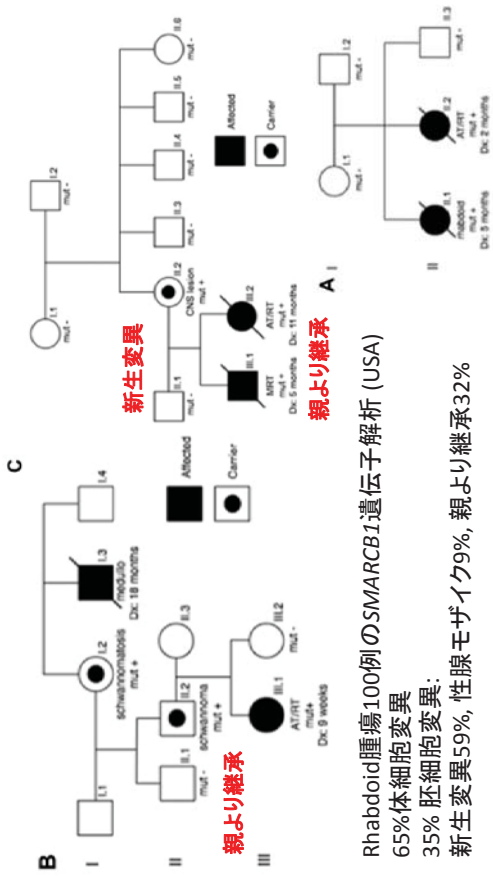


Figure 1. Survival curve (Kaplan-Mayer) of 24 atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) patients treated at our institution between 2002 and 2012 showing 25% survival probability in 5 years.

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



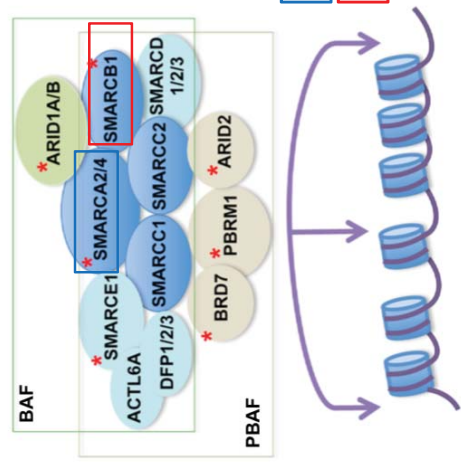
性腺モザイク

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。

SWI/SNF (BAF) complex

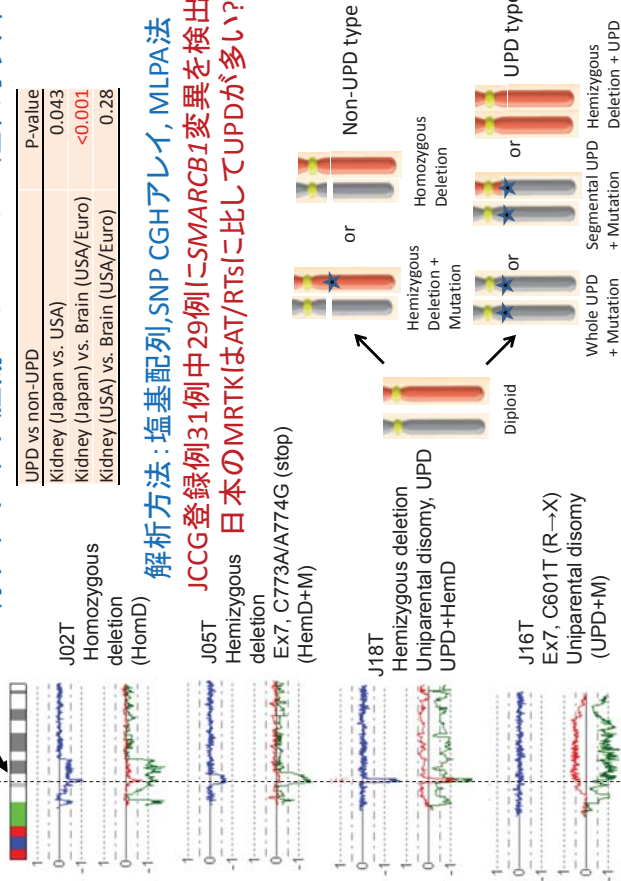


SMARCB1 蛋白はSWI/SNF複合体のコア・サブユニットであり、凝縮したクロマチン構造を解放し、転写machineryが標的遺伝子に、効果的に作用できるようにする。
 SWI/SNF複合体とポリコーム2複合体は、幹細胞のprogrammingに関与している。

Rhyasen G. Oncology Discovery 2015

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?

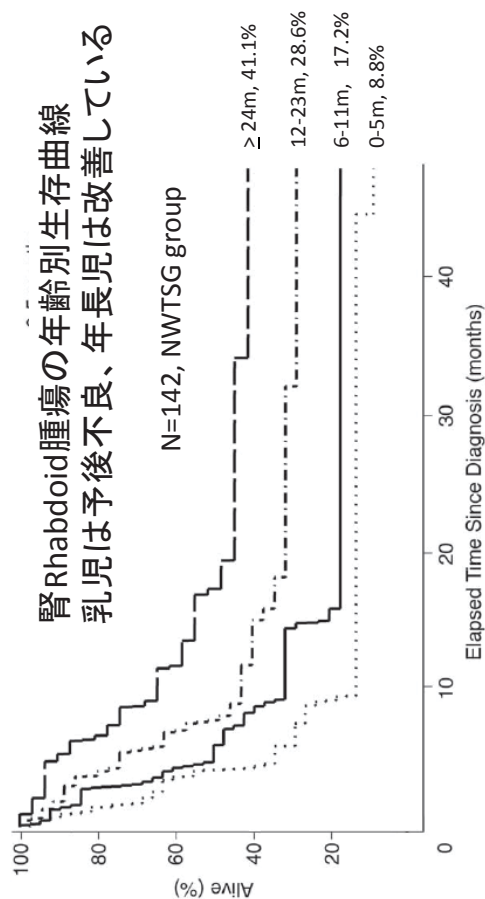
Table 2. Conditions associated with SMARCB1 and SMARCA4 germline mutations Foulkes et al. CCR 2017

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, hypercalcaemic 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

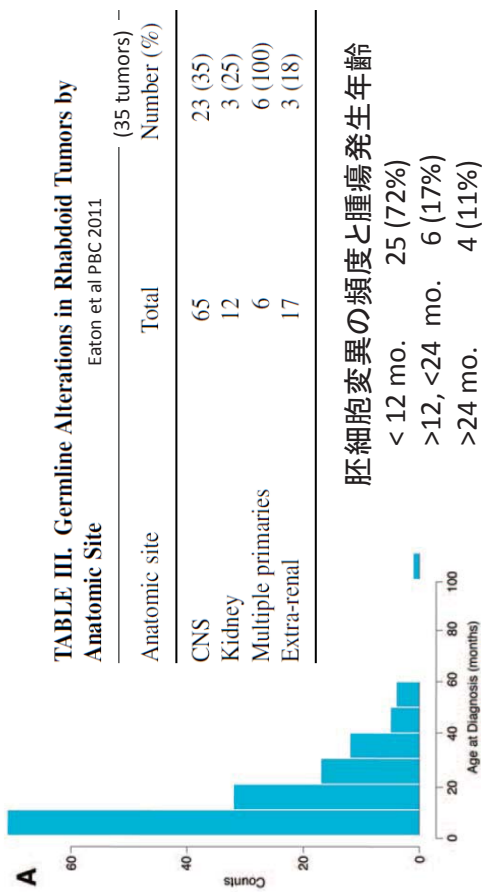


RTK患者の生存率は、病期1,2であれば41.8%、病期3,4であれば15.9%
Patients with tumors of lower stage had an overall survival rate of 41.8%, whereas, tumors of higher stage were associated with a 15.9% survival (P .001). Tomlinson et al. JCO 2005

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

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。

Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paranganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood

Surya P. Rednam¹, Ayelet Erez², Harriet Druker³, Katherine A. Janeway⁴, Jume Kamihara⁵, Wendy K. Kohmann⁶, Katherine L. Nathanson⁶, Lisa J. States⁷, Gall E. Tomlinson⁸, Anita Villani⁹, Stephan D. Voss⁹, Joshua D. Schiffman¹⁰, and Jonathan D. Wasserman¹¹

フォン・ヒッペル・リンドウ病 (症候群)

von Hippel-Lindau disease (syndrome) VHL病 (症候群)

横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学
矢尾 正祐

2018-2-24

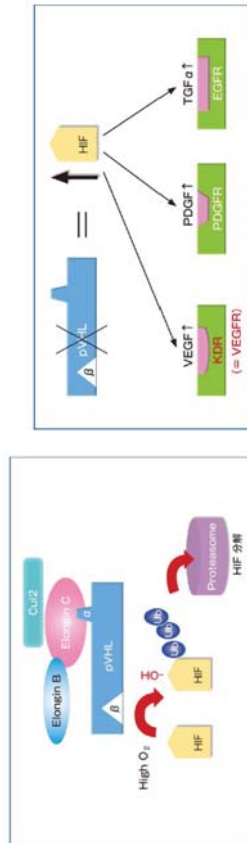
歴史

- 19世紀末から20世紀初頭：Eugen von Hippel (ドイツ、眼科医) が網膜多発血管腫症例を報告
- 1926：Arvid Lindau (スウェーデン、病理医) が網膜、中枢神経系の血管腫、内臓腫瘍症例を報告
- Melmon ら (1964), Lamiell ら (1989) が疾患病態を整理
- 1988：Seizinger らが染色体3番短腕に連鎖を報告
- 1993：VHL がん抑制遺伝子が米国NCIを中心としたグループにより単離される
- 1999以降：VHL蛋白の機能解析が進む ⇒ VHL蛋白は低酸素誘導性因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) を制御
- 2008以降：VHL/HIF/VEGF 経路を標的とした薬物が「説明細胞腎癌」の治療薬として本邦でも認可

VHL 病 (症候群) (OMIM# 193300)

- 常染色体優性遺伝性
- 原因遺伝子：VHL遺伝子 (染色体 3p25.3)
- 頻度：1人/ 出生 36,000~45,000
- 浸透率：ほぼ 100% (75歳までに何らかの病変を発症)
- 病変の特徴：血管が豊富、のう胞を伴う

VHL蛋白質 (pVHL) の機能と腫瘍の発症機構



- VHL蛋白質複合体は酸素が十分な状態では、低酸素誘導性因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) alpha subunit をヒキチン化し分解へ誘導する
- pVHLが壊れるとHIFの分解ができず、その下流の本来低酸素状態で発現される多数の遺伝子群 (VEGF, PDGF, etc.) の発現亢進が起こり、これが腫瘍化の引き金になると考えられる

本邦での診療ガイドラインの作成：初版 2011年



診療ガイドライン (初版、2011年) 患者用ガイドブック

フォン・ヒッペル・リンドウ病診療ガイドライン 2014年版
http://www.kochi-ms.ac.jp/~hs_urol/old/htm/topics/vhl-guide/vhl-guide.htm

執印太郎 他, 「フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究」
 厚生労働省研究費補助金, 難治性疾患克服研究事業, 2009-2013年

本邦GLでの家系分類 (一般的にも採用されている)

- 家系の分類 (発症しやすい病変による臨床分類)
 - 1型 (褐色細胞腫の発症なし) --- 約80%
 - 2型 (褐色細胞腫の発症あり) --- 約20%
 - 2A型 (腎癌の発症なし)
 - 2B型 (腎癌の発症あり)
 - 2C型 (褐色細胞腫のみ)

病型	褐色細胞腫	網膜血管腫	中枢神経系血管芽腫	腎がん
1型	-	+	+	+
2A型	+	+	+	-
2B型	+	+	+	+
2C型	+	-	-	-

VHL病：臨床診断基準 (本邦GLと本reviewとの差異)

1. VHL病の家族歴がある場合 (第一度近親者がVHL病)

- 以下の一病変以上を発症
 中枢神経血管芽腫, 網膜血管腫, 腎細胞がん, 褐色細胞腫
 腺病変 (嚢胞, 神経内分泌腫瘍),
 精巣上体嚢胞腺腫

本reviewでは、この2病変は含まれていない

2. VHL病の家族歴がない場合*

- 1) 中枢神経血管芽腫/網膜血管腫を二ヶ以上発症
- 2) 1)の一病変と以下の一病変を合併
 腎細胞がん, 褐色細胞腫, 腺病変 (嚢胞, 神経内分泌腫瘍)
 精巣上体嚢胞腺腫, 内耳リンパ嚢腫
- 3) 上記の一病変と遺伝学的検査でVHL遺伝子に病的バリエントを認める**

*VHL病では新生突然変異 (new mutation/ de novo mutation)

での発症が20%程度にみられる
 **本邦ではVHL遺伝学的検査は保険収載されていない

本reviewでは、2)として、「内臓腫瘍病変 2カ所以上」を記載

Table 1. Clinical phenotypes of vHL are classified into four types

review	Type I	Type IB	Type IIA	Type IIB	Type IIC
Clinical manifestations	<ul style="list-style-type: none"> Retinal angioma CNS HB RCC Pancreatic NETs Low risk for PHEO 	<ul style="list-style-type: none"> Retinal angioma CNS HB Pancreatic NETs Low risk for PHEO Low risk for RCC 	<ul style="list-style-type: none"> PHEO Retinal angioma CNS HB Pancreatic cysts Low risk for RCC 	<ul style="list-style-type: none"> PHEO Retinal angioma CNS HB Pancreatic NETs RCC 	<ul style="list-style-type: none"> PHEO CNS HB Pancreatic NETs (rare)
Most common vHL variants	Truncating variants, exon deletions	Gene deletions encompassing VHL	Missense variants (e.g. p.Y98H, p.Y112H, p.V116F)	Missense variants (e.g. p.R167Q, p.R167W)	Missense variants (e.g. p.V84L, p.L188V)

- 1) Type '1, 2' (ローマ数字でなくアラビア数字) が original な記載法で一般的
- 2) 本邦GLでは、Type1のみで、A, B 分類は設けていない。Gene dels の家系でも頻度は低いが RCCの発症がみられる。'low risk' と分けることで誤解を招く危険性がある
- 3) Pheoのみを発症 (+ VHL mutationあり) ⇒ type 2C

本邦患者での疫学データ*

Table 2. Lifetime risks of VHL-associated tumors

Tumor	Risk	Youngest/mean age of diagnosis (years)
CNS hemangioblastoma	60%–80%	9/30
Cerebellar	44%–72%	9/31
Brainstem	10%–25%	12/32
Spinal	13%–50%	8/33
Retinal angioma/hemangioblastoma	25%–60%	0/25
Renal	25%–75%	12/39
Cyst	42%	12/37
RCC	17%–70%	13/44
PHEO	10%–25%	2/27
ELST	10%–15%	6/22
Pancreatic	35%–75%	5/36
Cyst	21%	5/33
NET	10%–17%	16/35
Papillary cystadenoma		
Epididymis	25%–60%	17/24
Broad ligament	10%	16/unknown (16–46)

Risk (%)	発症年齢 (歳)
72	7-75
34	5-68
50	15-75
15	10-75
37	15-68
13	14-65

腎がんの頻度は、
20% vs 50%
と相対的には少ないものの
発症がみられる。
'low risk' と分けること
で誤解を招く危険性がある

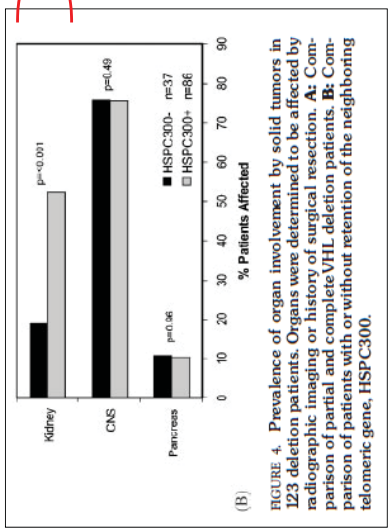
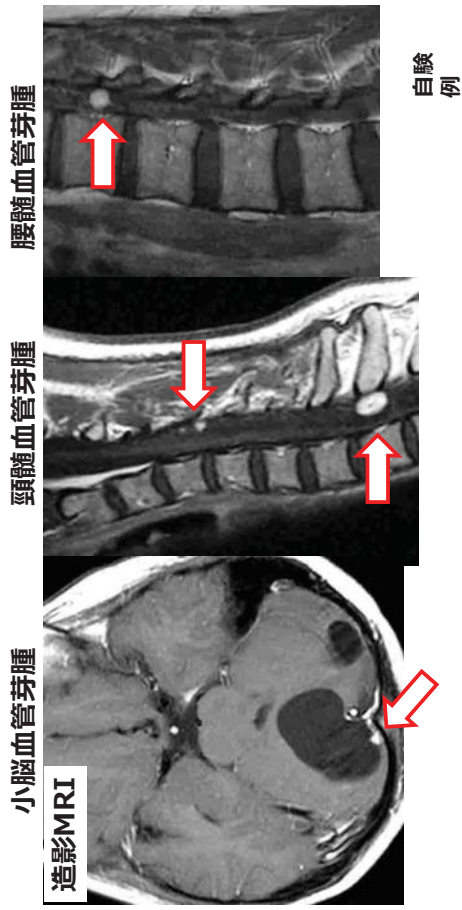


FIGURE 4. Prevalence of organ involvement by solid tumors in 123 deletion patients. Organs were determined to be affected by radiographic imaging or history of surgical resection. A: Comparison of partial and complete VHL deletion patients. B: Comparison of patients with or without retention of the neighboring telomeric gene, HSPC300.

Maranchie JK, et al., Hum Mutat. 2004;23(1):40-46. より

*執印太郎 他「フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究」厚生労働省研究費補助金、難治性疾患克服研究事業報告書、2011年より

■ 中枢神経血管芽腫 (小脳、延髄、脊髓)
【診断】
神経学的検査
造影MRI ⇒ 特徴的な濃染像と嚢胞様の所見



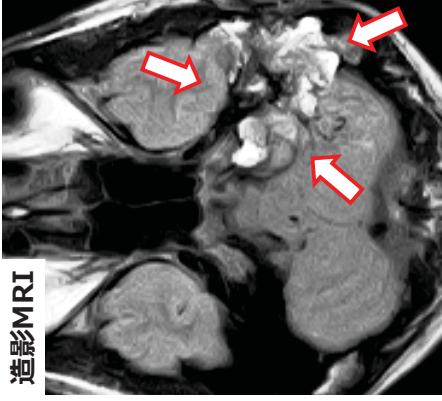
主な病変の
診断、経過観察

■ 内耳リンパ嚢腫

【診断】

造影MRI、場合により造影CT追加

⇒ 特徴的な嚢胞性病変



造影MRI

自験例

■ 網膜血管腫

【診断】

眼底検査⇒ 特徴的な血管腫像

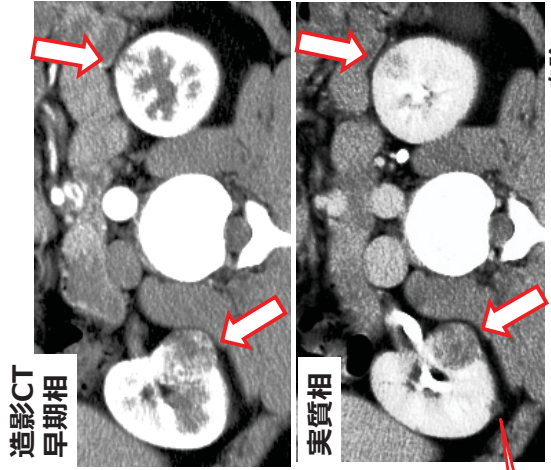


自験例

■ 腎細胞癌（淡明細胞型）

【診断】

ダイナミックCT、単純MRI ⇒ 特徴的な腫瘍所見、腎嚢胞をしばしば合併



造影CT 早期相

実質相

小嚢胞

自験例

■ 脾嚢胞

【診断】

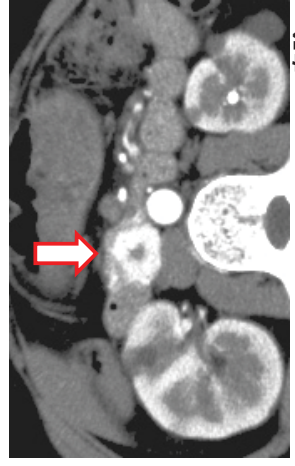
造影CT ⇒ 特徴的な多発性嚢胞の所見



■ 副神経内分泌腫瘍

【診断】

ダイナミックCT ⇒ 造影早期相で濃染する腫瘍像



自験例

Table 3. Existing paradigms for vHL tumor surveillance

Tumor	VHL Alliance 2015 ¹ (米)	Binderup et al., 2013 ² (デンマーク)	Hes et al., 2001 ³ (the Netherlands)	Kruizinga et al., 2014 ⁴ (オランダ)	本邦の診療GL (2014版)
Retinal HB	Annual eye exam ≥ 1 y	Annual eye exam ≥ 0 y	Annual eye exam ≥ 5 y	Biennial eye exam ≥ 7 y	1x/2-3年, ≥ 0 y
PHEO	Annual PFM or UFM ≥ 5 y Annual abd U/S $\geq 8-15$ y	Annual PFM ≥ 5 y	Annual PFM and UFM ≥ 10 y (serum and 24-h urine) Q1 y abd U/S $10-14$ y	Every 4 y screen ≥ 0 y	問診・生化学検査, 1x/年, ≥ 2 y US, 1x/1年, ≥ 11 y MRI, 1x/2-3年, ≥ 11 y
ELST	Q2-3 y audiology eval $\geq 5-15$ y Q2 y audiology eval ≥ 16 y	Q1 y audiology eval ≥ 5 y	None specified	None specified	None specified (CNSと同時にMRIで評価)
CNS HB	Biennial MRI b/s ≥ 16 y	MRI b/s once $8-14$ y	Biennial MRI b/s ≥ 15 y	Annual MRI b/s ≥ 14 y	造影MRI b/s, 1x/2年, ≥ 11 y
RCC	Annual abd U/S $8-15$ y Annual abd imaging ≥ 16 y (alternate U/S and MRI)	Annual abd imaging ≥ 15 y (U/S or MRI)	Annual abd U/S $10-14$ y Annual abd imaging ≥ 15 y (alternate U/S and MRI)	Annual screen ≥ 18 y	造影CT, 1x/3年, ≥ 15 y
Pancreatic NET	Annual abd U/S $8-15$ y Annual abd imaging ≥ 16 y (alternate U/S and MRI)	Annual abd imaging ≥ 15 y (U/S or MRI)	Annual abd U/S $10-14$ y Annual abd imaging ≥ 15 y (alternate U/S and MRI)	Biennial screen ≥ 16 y	造影CT, 1x/3年, ≥ 15 y

PPM, plasma-free metanephrines; Q, every

各疾患の経過観察の開始時期と方法 (本邦GLと本reviewとの対比)

病変	0-9歳	10-19歳	20歳以上
網膜血管腫	0歳～眼底検査 <病変なし> 2～3年に1回 <病変あり> 1年に1回		
中枢神経血管腫		11歳～ 脳脊髄造影MRI <病変なし> 2年に1回 <病変あり> 1年に1-2回	
褐色細胞腫	2歳～ 1年に1回 問診・生化学検査	11歳～ 1年に1回 腹部超音波 2～3年に1回 腹部MRI	1-2年に1回 腹部CT
腎腫瘍		15歳～ 腹部造影CT* <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1-2回	
脳神経内分分泌腫瘍 (下垂体)			15歳～ 腹部造影CT <病変なし> 3年に1回 <病変あり> 1年に1-2回
内耳リ>八重			中枢神経血管腫と同時にMRIで評価

* 腎機能障害がある場合は腹部MRI
腎臓、副腎、膵臓の腫瘍評価は同時にできるため、診療科の協力によりできる限り少ない回数で行う

Table 4. Proposed vHL tumor surveillance regimen with an emphasis on the pediatric age range

Tumor	Recommended surveillance	Age to begin	Interval
Retinal HB	Eye exam including retina	Birth	Annual
PHEO	Blood pressure at all medical visits PFM or 24-h urine fractionated metanephrines	2 years 2 years	Annual
ELST	Audiogram	5 years	Biennial
CNS HB	MRI brain with and without contrast	8 years	Biennial
RCC	MRI spine with contrast		Annual
Pancreatic NET	MRI abdomen	10 years	Annual
	MRI abdomen	10 years	Annual

PPM: plasma-free metanephrines

結論

本review では、VHL病の小児および青年期の特有のリスクを考慮した

サーベイランス法を提案する

- 1) 開始時期の早期化
- 2) 評価の頻度の増加

- 網膜血管腫: 0yより毎年の眼底検査
- 褐色細胞腫: 2yより受診毎の血圧測定、毎年のホルモン検査
- 内耳リンパ嚢腫: 5yより2年ごとの聴力検査
- CNS血管芽腫: 8yより2年ごとのMRI (brain/spinal)
- 腫瘍病変: 10yより毎年のMRI

今後の課題

- 1) 本サーベイランスを用いた場合の合併病変の転帰の転帰の**前向き評価**
- 2) 病変の検出に有用 (異常な血管増殖を捕捉する) な **biomarker の開発**
- 3) 異常な血管増殖を抑制するような **治療法の開発**
- 4) 疾患頻度が稀、経過が長いという特性があるので、**多施設の協力ののもとに十分な患者数を集積**していくことが重要である

本邦GLへのfeedbackと今後の改訂point

1) サーベイランス目的では、低侵襲な検査を上位に位置付けるなど、細かな注釈を入れた方が良いと考えられる

■ 本邦GLでの、褐色細胞腫の生化学（ホルモン）検査

1. (スクリーニング検査) 随時尿メタネフリン・ノルメタネフリン検査 (Cr補正) (基準値上限の3倍以上を陽性)
2. 24時間酸性蓄尿による、メタネフリン・ノルメタネフリン検査、アドレナリン、ノルアドレナリン検査 (基準値上限の3倍以上を陽性)
3. 血中カテコールアミン検査 (基準値上限の2倍以上を陽性)

(例) スクリーニングは1.で行い、必要な場合に2, 3を追加する

(例) 腹部のサーベイランスでは単純MRIを主に使用し、必要な場合に造影CTを追加する

2) 開始時期と頻度に関しては、各疾患の専門医と今後要検討

Pheochromocytoma/Paranglioma Syndrome

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paranglioma syndromes: Clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood.

Clin Cancer Res; 23(12) June 15, 2017

札幌医科大学医学部遺伝医学
櫻井晃洋

褐色細胞腫/パラガン グリオーマについて

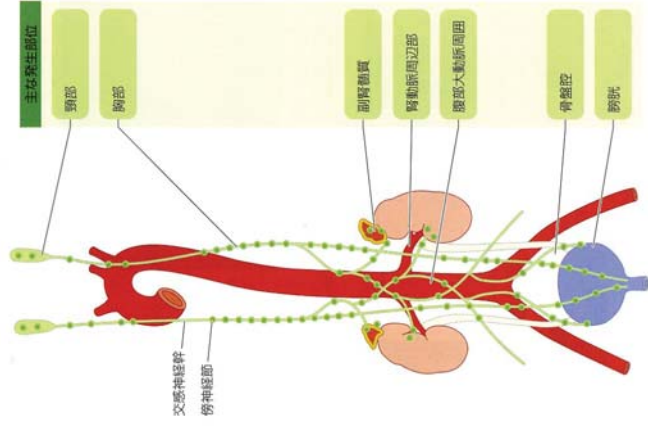
頻度: 1/30万/年 程度

5H

- Headache
- Hyperglycemia
- Hypertension
- Hyperhidrosis
- Hypermetabolism

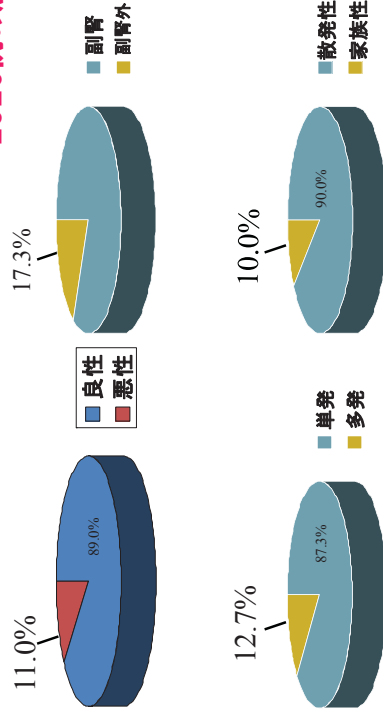
古典的「10%ルール」

- 悪性例 10%
- 両側例 10%
- 異所性 10%



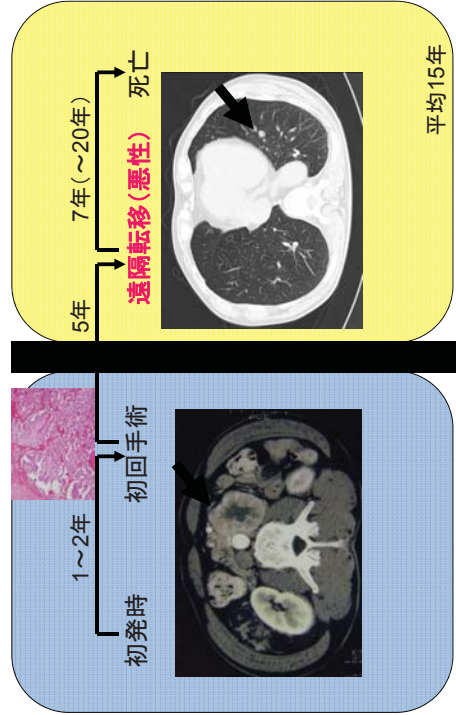
日本人褐色細胞腫の実態調査

2920例の解析



(厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班
代表研究者 京都医療センター-成瀬光栄, 2009)

初期(病理)の悪性診断が困難 (遠隔転移で初めて悪性と診断される)



GERM-LINE MUTATIONS IN NONSYNDROMIC PHEOCHROMOCYTOMA

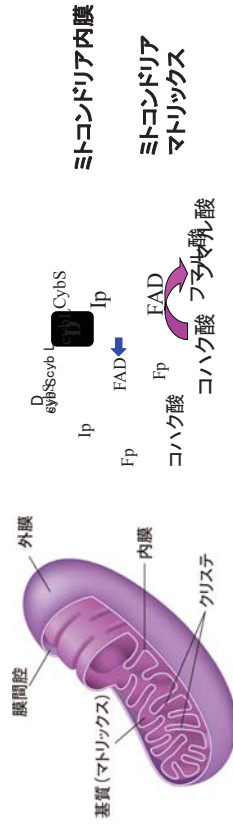
HARTMUT P.H. NEUMANN, M.D., BIRKE BAUSCH, SARAH R. McWHINNEY, B.A., BERNHARD U. BENDER, M.D.,
 OLIVER GIMM, M.D., GERLIND FRANKKE, Ph.D., JOERG SCHIPPER, M.D., JOACHIM KLISCH, M.D., CARSTEN ALTHEOFFER, M.D.,
 KLAUS ZERRBS, M.D., ANDRZEJ JANUSZEWICZ, M.D., AND CHARIS ENG, M.D., Ph.D.,
 FOR THE FREIBURG-WARSAW-COLUMBUS PHEOCHROMOCYTOMA STUDY GROUP

TABLE 3. AGE AT PRESENTATION OF PATIENTS WITH MUTATIONS OR SPORADIC DISEASE.

GENETIC STATUS	AGE AT PRESENTATION						
	0-10 YR (N=10)	11-20 YR (N=47)	21-30 YR (N=31)	31-40 YR (N=44)	41-50 YR (N=56)	51-60 YR (N=51)	61-81 YR (N=32)
Mutated gene (no.)	6	17	2	3	2	0	0
VHL	0	0	4	4	5	0	0
RET	1	2	3	1	1	0	0
SDHD	0	5	3	2	2	0	0
SDHB	3	23	19	32	46	50	32
No mutation (no.)	70	51	39	27	18	2	0
Hereditary disease (%)*							

Neumann HP et al. NEJM 346: 1459-1466, 2002.

コハク酸脱水素酵素サブユニット(複合体II)の構造・コードする遺伝子・遺伝子座・関連する疾患



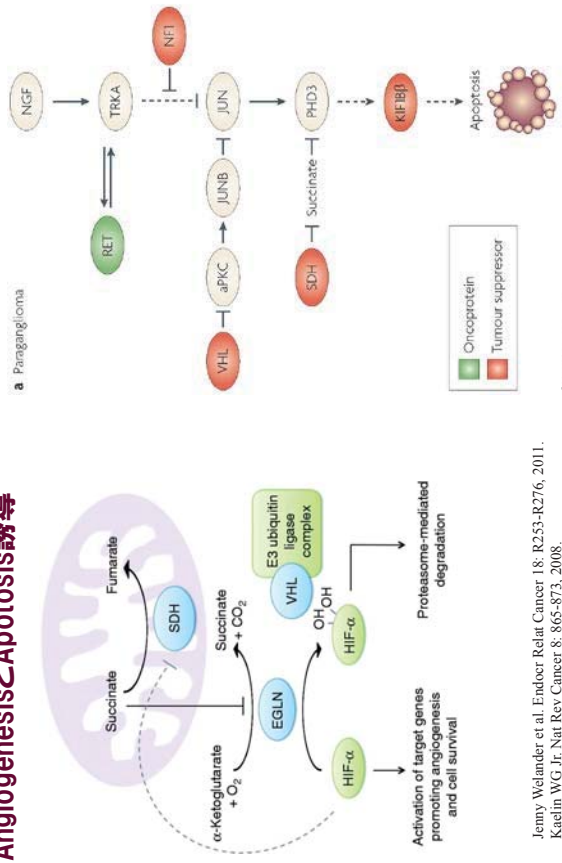
遺伝子 (サブユニット)	遺伝子座	分子量	補因子(補欠分子族)	生殖細胞変異 (germline mutation) で発症する患者
SDHA(Fp)	5p15	70kDa	FAD	Leigh脳症, 傍神経節腫
SDHB(lp)	1p35(PGL4)	30kDa	Three distinct iron-sulfur clusters	傍神経節腫 (paraganglioma)
SDHC(cyb L)	1q23(PGL3)	15kDa	Heme b	傍神経節腫 (paraganglioma)
SDHD(cyb S)	11q23(PGL1)	12kDa	Heme b	傍神経節腫 (paraganglioma)

竹越一博, 川上康. 悪性褐色細胞腫・MEN - 遺伝子診断に重きを置いて(特集:内分泌疾患-診断と治療の進歩) 日本内科学会雑誌, 101号(4月号), P 949-958, 2012年

Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma/paragangliomas because of mutations in susceptibility genes

Gene	Locus	Syndrome	Inh.	Malignant PHEO/PGL	Single PHEO	Bilateral PHEO	TAPGL	HNKGL	Multiple PGLs	Biochemical phenotype
SDHA	5p15		AD	?	-	-	+	+	-	?
SDHB	1p36.13	PGL4	AD	+++	++	++	++	++	++	MT, NMN, MTY or NS
SDHC	1q21	PGL3	AD	±	±	±	±	±	±	MT, NMN or NS
SDHD	11q23	PGL1	AD/PI	+	+	+	++	+++	+++	MT, NMN, MTY or NS
SDHAF2	11q13.1	PGL2	AD/PI	?	-	-	-	+++	++	?
VHL	3p25-p26	VHL	AD	+	++	+++	±	±	±	NMN
NFI	17q11.2	NFI	AD	+	+	±	±	±	±	MN, NMM
RET	10q11.2	MEN	AD	±	++	-	-	-	-	MN, NMM
MAX	14q23.3		AD/PI	+	++	++	-	-	-	Mixed: NMN + MN
TMEM27	2q11.2		AD	±	+++	++	±	±	±	MN
HIF2A	3p21-p16		Somatic ^a	?	±	±	++	-	++	NMN

AngiogenesisとApoptosis誘導



Jemy Weinder et al. Endocr Relat Cancer 18: R253-R276, 2011.
 Kaelin WG Jr. Nat Rev Cancer 8: 865-873, 2008.

SDHB遺伝子変異と悪性褐色細胞腫に関する報告

1. SDHB 変異陽性の褐色細胞腫の悪性化の頻度

- 87% (7/8) Anne-Paule Gimenez-Roqueplo et al. *Cancer Res* 2003; 63: 5615-5621
- 34% (11/34) Neumann HP, et al. *JAMA*. 2004 ;292(8):943-51
- 22% (11/49) ~37.5% (18/48 : 4年後) Benn DE et al. *J Clin Endocrinol Metab* 91; 827-836; 2006.
- 40% or more An endocrine society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab* 99; 1915-1942; 2014.

2. 悪性褐色細胞腫全体の約35%はSDHB 変異陽性

- 30% (13/44) ~41% (18/44) Brouwers FM, *JCEM* 91:4505-09/2006
- 35% (18/52) Amar, L. et al. *J Clin Oncol*; 23:8812-8818 2005
- 36% (49/135) 初発腫瘍が副腎外 約50%がSDHB変異陽性 Pasini B. et al. *J Intern Med*;266:19-42. 2009
- 48% (12/25) ~55% (16/29) Brouwers FM, *JCEM* 91:4505-09/2006

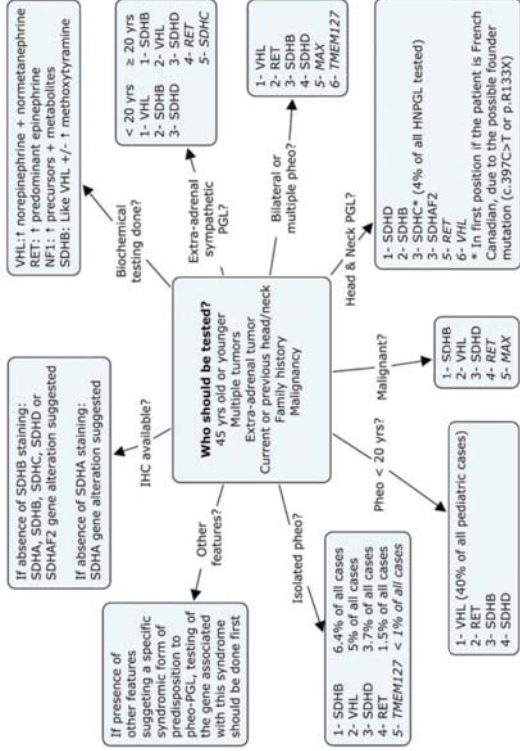
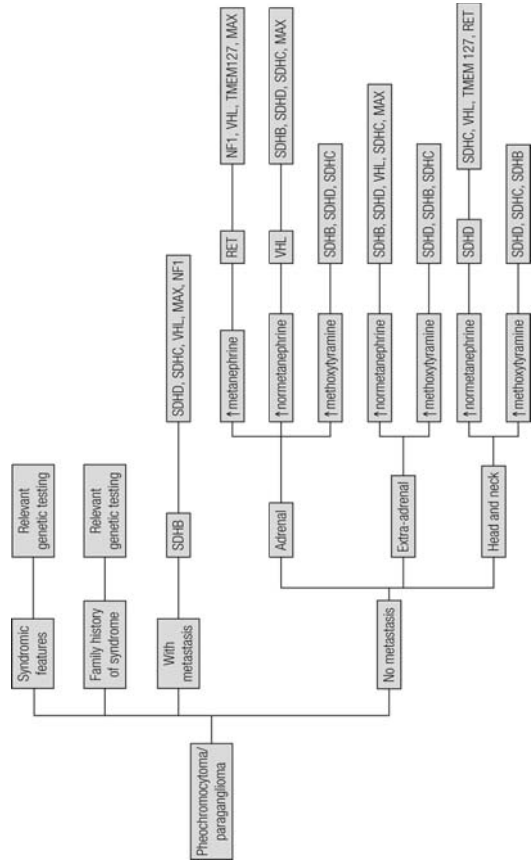
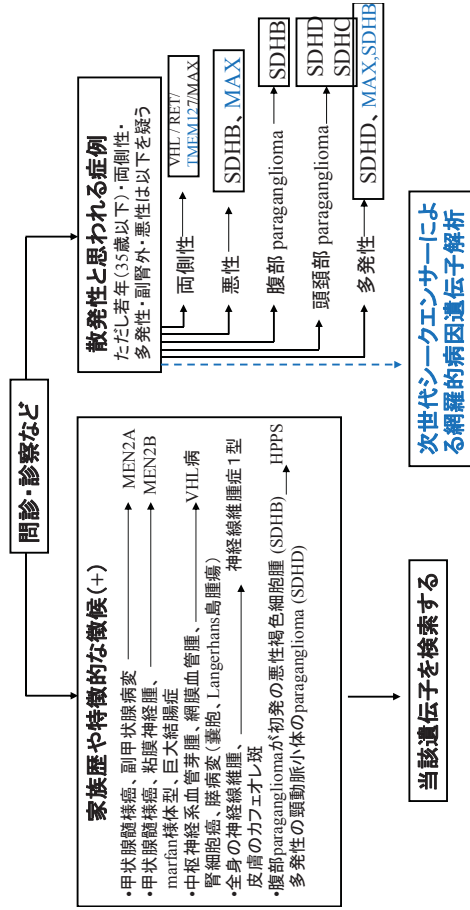


FIGURE 3. Referral and testing protocol (based on Fishbein and Nathanson⁶, Jimenez-Roqueplo et al.¹⁴, Jagri and Maher⁸, and Eric et al.¹⁵). The numbering system in the boxes refers to the likelihood of identifying mutations, with 1 being most likely. Criteria in the middle should trigger a referral to oncogenetics. Pheo = pheochromocytoma; Pgl = paraganglioma; ihc = immunohistochemistry.

Lefebvre M, Foulkes WD. *Curr Oncol* 21: e8-e17, 2014.



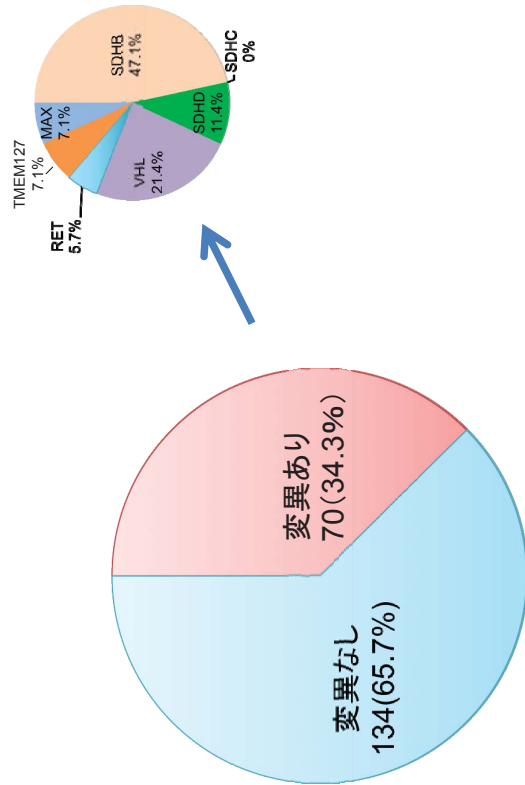
NGS IIPPS/ネオト 構築済み⇒Sequenが一度に解析

注: スクリーニングとして腫瘍のSDHB免疫染色を行い染色陽性の症例のみSDHA変異同定を行う方法もある。van Nederveen FH, et al. *Lancet Oncol*. 2009 ;10(8):764-71.

遺伝性褐色細胞腫の診断の進め方

Grossman A. *Arch Endocrinol Metab* 61: 490-500, 2017.

日本人発端者における遺伝性の頻度



遺伝性褐色細胞腫変異保持者のサーベイランス

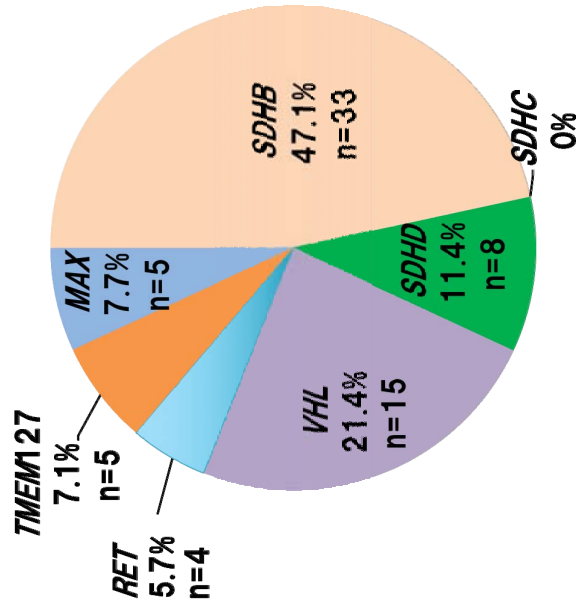
TABLE IV Screening and follow-up recommendations for risk of pheochromocytoma or paraganglioma in mutation carriers

Recommendation	Susceptibility gene				Syndrome
	SDHB	SDHC	SDHD	VHL	
Age to begin screening (years)	5-10	5-10	5-10	5	MEN2
Physical exam and BP	Every 6-12 months	Every 6-12 months	Every 6-12 months	Annually	Annually
Urinary excretion of fractionated metanephrines and catecholamines in 24 hours	Annually	Annually	Annually	Annually after age 11	Annually
MRI-CT of abdomen, thorax, and pelvis	Every 6-24 months	Every 1-4 years	Every 1-4 years	If abnormal biochemistry	If abnormal biochemistry
MRI-CT of skull base and neck	Every 2-4 years	Every 6-36 months	Every 6-36 months	—	—
Periodic MIBG scintigraphy	Every 2-4 years	Every 1-4 years	Every 1-4 years	—	—
Screening for renal cell carcinoma	Consider	—	—	Abdominal us or MRI annually after age 16	—

BP = blood pressure; MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography; MIBG = metaiodobenzylguanidine; us = ultrasonography.

ACMG59 genes: VHL, MEN2, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD

Lefebvre M, Foulkes WD. Curr Oncol 21: e8-e17, 2014.



褐色細胞腫の診断における各種生化学マーカーの感度と特異度

	感度%	特異度%
血中遊離メタネフリン (日本では×)	99 (211/214)	89 (575/644)
血中カテコールアミン	84 (178/212)	81 (523/643)
尿中メタネフリン2分画(NM+N)	97 (102/105)	69 (310/452)
尿中カテコールアミン	86 (151/175)	88 (471/535)
尿中総メタネフリン	77 (88/114)	93 (170/183)
尿中 VMA	64 (96/151)	95 (442/465)

(Bisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Front Horm Res. 2004;31:76-106.)

COMT: catechol-O-methyltransferase

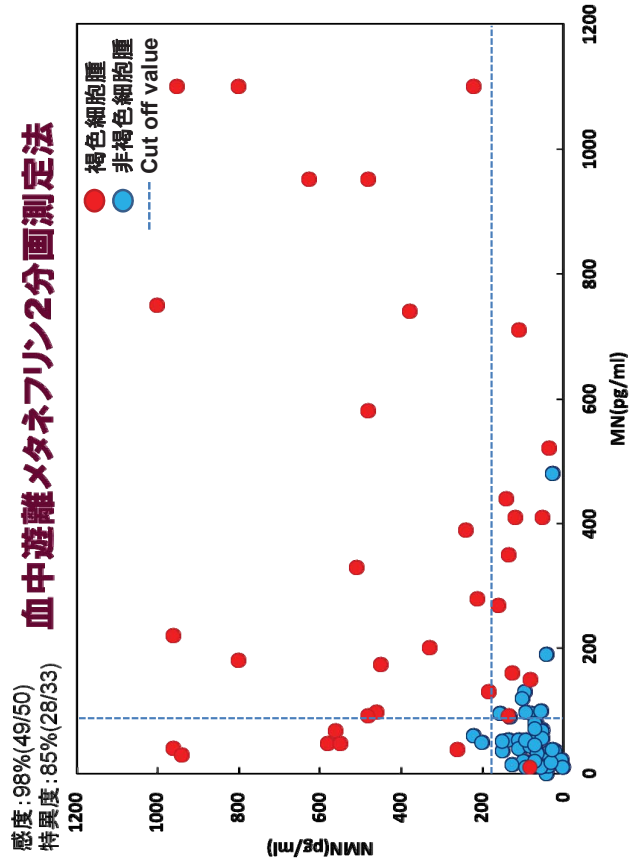
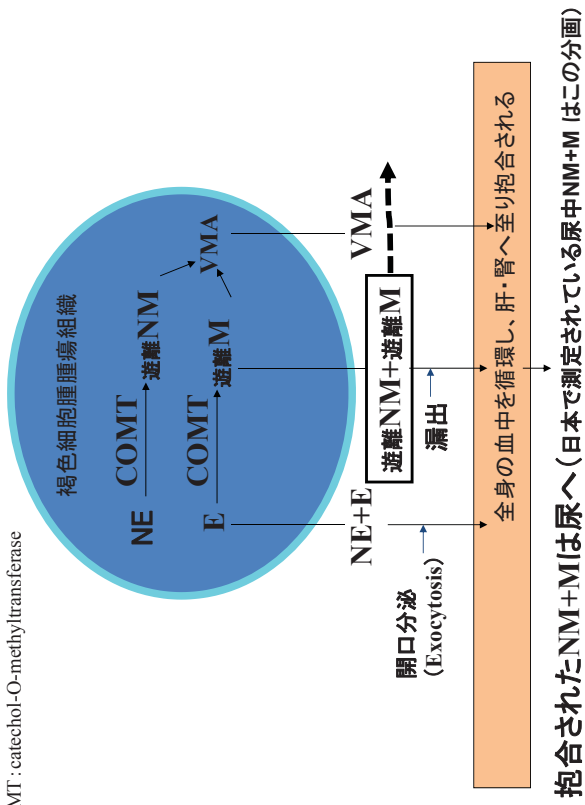
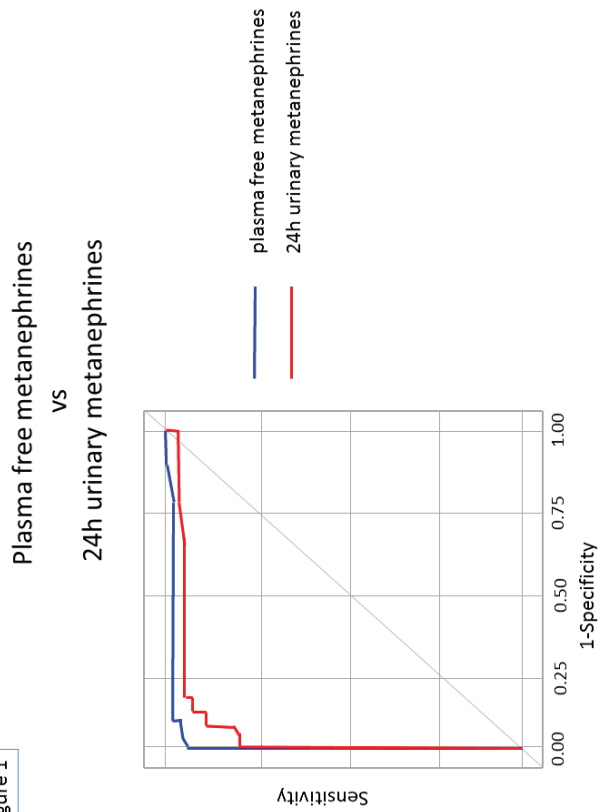
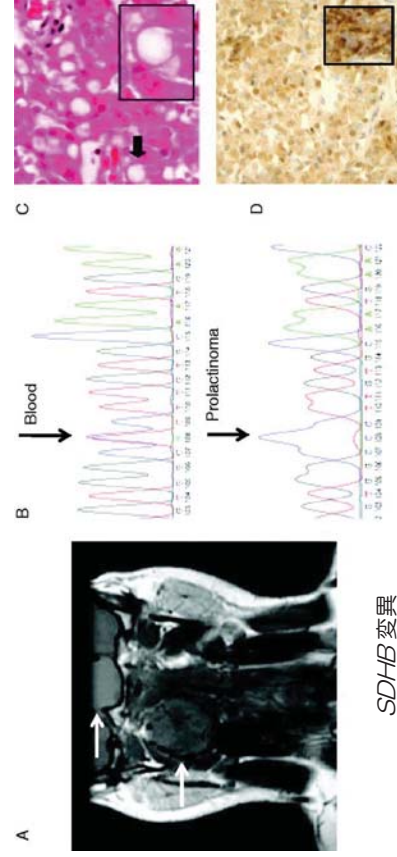


Figure 1

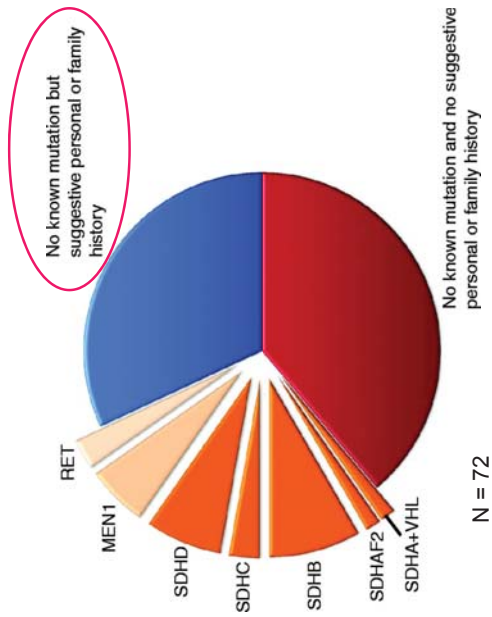


下垂体腫瘍を伴う褐色細胞腫・パラガングリオーマ



SDHB 変異
下垂体腫瘍でのLOH
免疫染色でSDHB発現低下

Genetics of “3PAs”



O'Toole SM *et al.* Endocr Relat Cancer 22: T105-T122, 2015.

Genetics of “3PAs”

SDHB

6例の報告
他に下垂体腫瘍のみの3例
1/6 macroadenoma
5/6 PGL
Schh^{+/}- mice
→ 下垂体過形成
ホルモンレベルは正常

SDHC

2例の報告
いずれもmacro PRLoma
組織検索例なし

SDHAF2

1例の報告
macro GHoma
組織検索例なし

SDHD

5例の報告
全例 macroadenoma
全例 neck PGL
Schh⁺- mice
→ glomus小体過形成

SDHA

頸部PGLの父とNF PAの息子
免疫ではいずれの腫瘍もSDHA陰性
別のPGL+PAの患者ではVHL変異も同定

O'Toole SM *et al.* Endocr Relat Cancer 22: T105-T122, 2015.

目次

- I. DICER1 syndrome の概要
- II. Recommendations for testing and surveillance DICER1 AACR review
- III. PPB registry の紹介 と DICER1 summit,2017 の報告
- IV. 日本のPPB, DICER1 syndrome について + 今後？

DICER1 syndrome

CCR Pediatric Oncology Seriesのレビューワーク +α

国立がん研究センター研究所 中野 嘉子
東京大学 小児科 濱田 順子

第三回班会議 2018/02/24

DICER1とは？ その働き

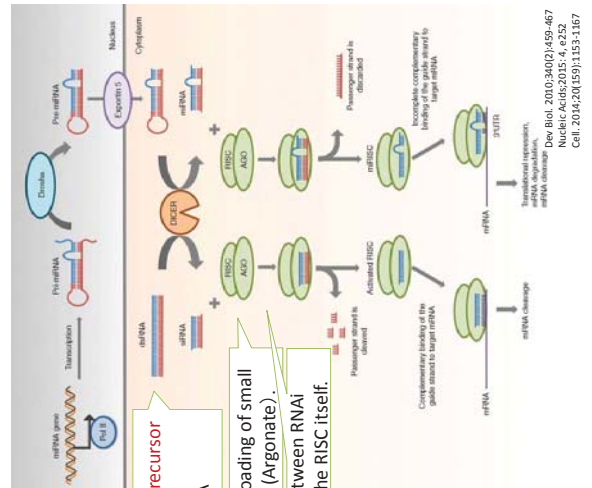
- DICER1はribo nucleaseとして small RNAのprecursorを切断する。
dsRNA ⇒ siRNA
miRNA precursor ⇒ miRNA

Processing of small RNA precursor
dsRNA ⇒ siRNA
Precursor miRNA ⇒ miRNA

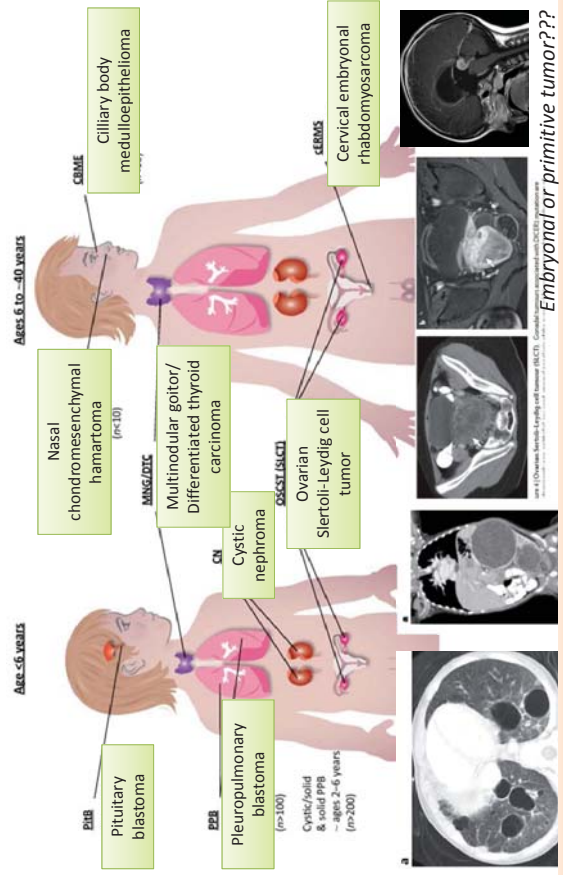
RISC loading: Loading of small RNA onto AGO (Argonaute).
Interactions between RNAi cofactors and the RISC itself.

- DICER1は肺、皮膚、心臓、神経系など様々な発生において重要な役割を担う。

- 最近では、small RNAだけでなく(mRNA)にも結合しその安定性などを制御することも示唆されている。



DICER1 syndrome



DICER1 Syndromeには様々な良性、悪性腫瘍が含まれる。
Embryonal or primitive tumor???

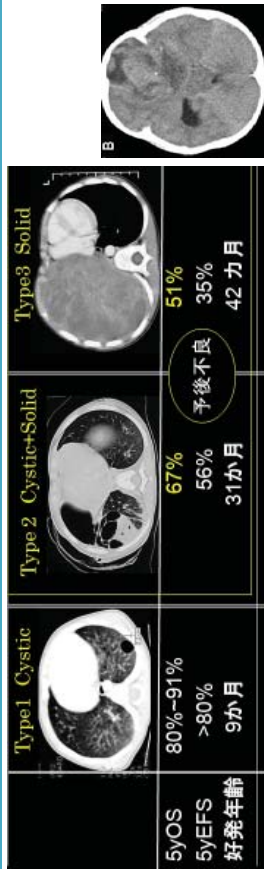
1996年: PPB が CPS である可能性を示唆した最初の報告

Pleuropulmonary blastoma: A marker for familial disease

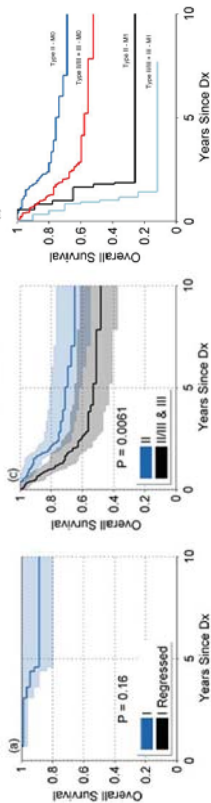
John R. Priest, MD, Jan Watterson, BA, Louise Strong, MD, Vicki Huff, PhD, William G. Woods, MD, Rebecca L. Byrd, MD, Stephen H. Friend, MD, Irene Newsham, PhD, Michael D. Amylon, MD, Alberto Pappo, MD, Donald H. Mahoney, MD, Claire Langston, MD, Ruth Heyn, MD, Gloria Kahuf, MD, David R. Freyer, DO, Bruce Boström, MD, Mary S. Richardson, MD, Julio Barredo, MD, and Louis P. Dehner, MD
 From the Department of Hematology/Oncology, Children's Heilm Center, St. Paul, Minnesota; University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas; University of Minnesota Hospital, Minneapolis, Minnesota; Children's Hospital of the King's Daughters, Norfolk, Virginia; University of California, Los Angeles, Los Angeles, California; Children's Hospital of Orange County, Orange, California; St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; Texas Children's Hospital, Houston, Texas; University of Michigan Hospital, Ann Arbor, Michigan; DeWitt Children's Hospital at Butterworth, Grand Rapids, Michigan; Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina; and Ismail Hospital, St. Louis, Missouri

Objective: To catalog and evaluate patterns of disease in families of children with pleuropulmonary blastoma (PPB).
Methods: Data have been collected since 1980 on 45 children with PPB and their families. Genetic analysis was performed when possible.
Results: In 12 of 45 patients, an association was found between PPB and other dysplasias, neoplasias, or malignancies in the patients with or in their young relatives. The diseases found to be associated with PPB include other cases of PPB, pulmonary cysts, cystic nephromas, sarcomas, medulloblastomas, thyroid dysplasias and neoplasias, malignant germ cell tumors, Hodgkin disease, leukemia, and Longman's cell histiocytosis. Anomalies of the p53 tumor suppressor gene, Wilms tumor suppressor gene (WT1), and the putative second genetic locus, Wnt1, were found in 10 of 45 patients with PPB.
Conclusions: The occurrence of PPB appears to herald a constitutional and heritable predisposition to dysplastic or neoplastic disease in approximately 25% of cases. All patients with PPB and their families should be investigated carefully. Further research of this new family cancer syndrome may provide insight into the genetic basis of these diseases. (J Pediatr 1996;138:220-4)

Pleuropulmonary blastoma (PPB) 胸膜肺芽腫について



- ✓ 胸膜原発の稀な小児悪性腫瘍。Type 1, 2, 3 に分類される。
- ✓ 治療は GTR, type 2, 3 については化学療法 (VCR, DOX, CYA, IFO, ETP, ActD etc)
- ✓ 転移例は予後不良。脳転移、骨転移の頻度は 25%、10%



PPB registry <http://www.ppbregistry.org/>
 Messinger JH, et al. Cancer. 2015;151:21276-85.

2001年: DICER1 が RNA i に関連する nuclease として同定された

Nature. 2001;18(409):363-6.

Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference

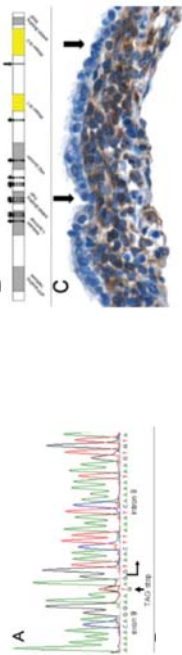
Emily Bernstein¹, Amy A. Caudy¹, Scott M. Hammond^{1,5} & Gregory J. Hannon¹

¹ Cold Spring Harbor Laboratory, and ² Watson School of Biological Sciences, 1 Bungtown Road, Cold Spring Harbor, New York 11724, USA
³ Graduate Program in Genetics, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, New York, 11794, USA
⁴ Genetics, 1 Kendall Square, Building 600, Cambridge, Massachusetts 02139, USA

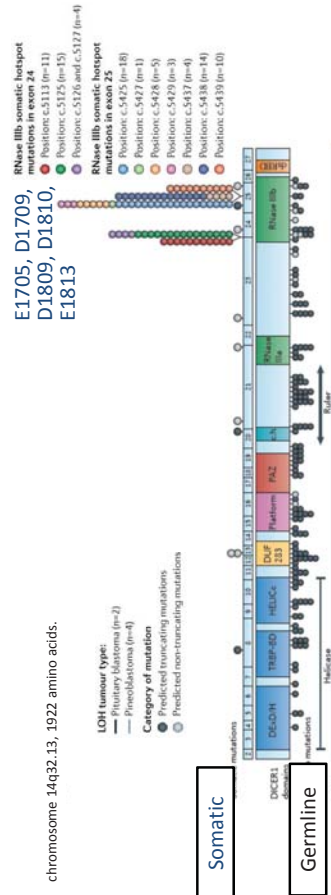
2009年: familial PPB の原因が DICER1 変異である

DICER1 Mutations in Familial Pleuropulmonary Blastoma

D. Ashley Hill, Jennifer Ivanovich, John R. Priest, Christina A. Gunnett, Louis P. Dehner, David Desruisseau, Jason A. Jarzembowski, Kathryn A. Wilkenheiser-Brokamp, Brian K. Suarez, Alison J. Whelan, Gretchen Williams, Dawn Bracamontes, Yoav Messinger and Paul J. Goodfellow



DICER1 syndrome における DICER1 mutation の特徴



- ✓ Tumor specific missense mutation at one of five "hotspot" codons within the RNase IIIb domain of DICER1, combined with germline loss of function (LOF) in the other allele.

- ✓ Over 70% of Pts with PPB have these mutations.
- ✓ 60% of Pts with Sertoli-Leydig cell tumors and 29% of nonepithelial ovarina tumors have DICER1 mutations in the RNase IIIb domain.
- ✓ Approximately 10% of predisposing DICER1 mutations are mosaic for either LOF or RNase IIIb hotspot mutations.

Foulkes WD, et al. Nat Rev Cancer. 2014;14:662-72.
 Brennen M, et al. F1000Research. 2015;4:214
 Schultz KAP, et al. Clin Cancer Res. 2018
 HervaloMoussavi A, et al. NEJM. 2012;366:234-42.

Phenotype and relative frequency*	Is DICER1 mutation testing indicated following a diagnosis?*	Approximate range for age of susceptibility (years)	Malignant (M) or benign (B)	Deaths associated?
Most frequent phenotypes*				
Type I (cystic) PPB	Yes	0-24 months (8 months)	M	Yes, if it progresses to type II for all
Type II (cystic/nodular) PPB	Yes	12-60 months (31 months)	M	Yes, ~60%
Type III (nodular) PPB	Yes	18-72 months (44 months)	M	Yes, ~60%
Type IV (cystic) PPB	Yes	Any age	B or M**	None observed**
MNG	No	5-40 years (10-20 years)	B	No
Cystic nephroma	Yes	0-48 months (undetermined)	B	No (see ASK, below)
SLCT of ovary	Yes	2-45 years (10-25 years)	M	Yes, <5% of cases
Moderate frequency phenotypes*				
eFEMS	Yes	4-45 years (10-20 years)	M	None observed
Rare frequency phenotypes*				
DIC	No	5-40 years (10-20 years)	M	None observed
Wilms' tumour	No	3-9 years (undetermined)	M	None observed
Juvenile hemangiomas	No	0-4 years (undetermined)	B	No
Intracranial papillomas	Yes	3-10 years (undetermined)	B or M**	None observed
CBME	Yes	6-18 years (undetermined)	B	No
NCMH	Yes	0-24 months (undetermined)	B	None observed
Primary blastoma (PAB)	Yes	2-25 years (undetermined)	M	Yes, ~50%*
Pinealoblastoma (PiB)	Yes	Estimated 2-20 years	M	Yes
Very rare phenotypes*				
ASK	Yes	Estimated 2-20 years	M	Yes
Medulloblastoma	No	Undetermined	M	Unknown
ERMAS of the bladder	No	Estimated 65 years	M	None observed
eBMS	Yes	Undetermined	M	None observed
Neuroblastoma	No	Estimated <5 years	M	Yes
Congenital pituitary bulks	No	Birth	B	No
ONCSJ juvenile granulosa cell tumour	Undetermined	Undetermined	M	None observed
ONCSJ granuloblastoma	Undetermined	Undetermined	M	None observed
Cerebellar primitive neuroectodermal tumour	Undetermined	Undetermined	M	None observed

Foulkes WD, et al. Nat Rev Cancer. 2014 ;14:662-72.

頻度の高い悪性腫瘍はPPB, Cystic nephroma, SLCT of ovary等
好発時期はearly childhoodのものが多く、40代に発症するものもある。

目次

- I. DICER1 syndrome の概要
- II. Recommendations for testing and surveillance DICER1 AACR review
- III. PPB registry の紹介 と DICER1 summit, 2017 の報告
- IV. 日本のPPB, DICER1 syndrome について + 今後？

- Prevalence や penetrance は unknown なところが多い...
- ✓ Inherited as autosomal dominant condition with decreased penetrance.
- ✓ Penetrance of phenotypes is not known (15% or less?)
- ✓ At least 50% of female carries and perhaps 80% of male carriers seem to be clinically unaffected.

Foulkes WD, et al. Nat Rev Cancer. 2014 ;14:662-72.

The prevalence of DICER1 pathogenic variation in population databases

Jung Kim¹, Amanda Field², Kris Ann P. Schultz^{3,4,5}, D. Ashley Hill^{1,6} and Douglas R. Stewart¹

¹Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, MD
²Division of Pathology and Center for Genetic Medicine Research, Children's National Health System, Washington, DC
³Cancer and Blood Disorders, Children's Hospitals and Clinics of Minnesota, Minneapolis, MN
⁴International Neuroepidemiology Blastoma Registry, Minneapolis, MN
⁵International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry, Minneapolis, MN
⁶Department of Integrative Systems Biology, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, DC

The DICER1 syndrome is associated with a variety of rare benign and malignant tumors, including pleuropulmonary blastoma (PPB), cystic nephroma (CN) and Sertoli-Leydig cell tumor (SLCT). The prevalence and penetrance of pathogenic DICER1 variation in the general population is unknown. We examined three publicly-available germline whole exome sequence datasets: Exome Aggregation Consortium (ExAC), 1,000 Genomes (1,000 G) and the Exome Sequencing Project (ESP). To avoid over-estimation of pathogenic DICER1 variation from cancer-associated exomes, we excluded The Cancer Genome Atlas (TCGA) variants from ExAC. All datasets were annotated with snpEff and ANNOVAR and variants were classified into four categories: likely benign (LB), unknown significance (US), likely pathogenic (LP), or pathogenic (P). The prevalence of DICER1 P/FP variants was 1:970 to 1:2,929 in ExAC (not including 13,105 exomes) estimated by metaSNV and REVEL-GDOP, respectively. A more stringent prevalence calculation considering only loss-of-function and previously-published pathogenic variants detected in ExAC (nonTCGA) yielded a prevalence of 1:10,600. Despite the rarity of most DICER1 syndrome tumors, pathogenic DICER1 variation is more common than expected: if confirmed, these findings may inform future sequencing-based newborn screening programs for PPB, CN and SLCT, in which early detection improves prognosis. (Int. J. Cancer: 144, 2030-2034 (2017) 2017 UICC

AACR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood

Kris Ann P. Schultz¹, Surya P. Reddy², James Kumbhar³, Leslie Doros⁴, Jennifer M. Hain⁵, David M. W. Brown⁶, Douglas R. Stewart⁷, Henriette Drake⁸, Katherine A. Schneider⁹, Ross B. McGehee¹⁰, and William D. Foulkes¹¹

June-2017

Phenotype and relative frequency*	Approximate age of susceptibility (range, years)	Malignant (M) or benign (B)
Most frequent phenotypes*		
PPB		
Type I (cystic) PPB	0-24 m (8 m)	M
Type II (cystic/nodular) PPB	12-60 m (31 m)	M
Type III (nodular) PPB	18-72 m (44 m)	B or M
Type IV (cystic) PPB	Any age	B or M
Multinodular goiter*	5-40 y (10-20 y)	B
CNS papillomas	3-10 y (undetermined)	B
CNS juvenile granulosa cell tumor	2-45 y (10-25 y)	M
Moderate frequency phenotypes		
Rare frequency phenotypes		
CNS embryonal rhabdomyosarcoma	4-45 y (10-20 y)	M
DIC	5-40 y (10-20 y)	M
Wilms' tumor	3-9 y (undetermined)	M
Juvenile hemangiomas	0-4 y (undetermined)	B
Intracranial papillomas	3-10 y (undetermined)	B or M
Nasal chondrosarcoma/hemangioma	6-18 y (undetermined)	B
Primary blastoma	0-24 m (undetermined)	Undetermined
Pinealoblastoma	2-25 y (undetermined)	M
Very rare phenotypes		
Anaplastic astrocytoma	Estimated 2-20 y	M
Medulloblastoma	Undetermined	M
ERMAS bladder	Estimated <5 y	M
Neuroblastoma	Estimated <5 y	M
Congenital pituitary bulks	Birth	B
Juvenile granulosa cell tumor	Undetermined	M
Cerebellar primitive neuroectodermal tumor	Undetermined	M

*n = 156 anaplastic astrocytoma of infancy (astro)

June-2017のreviewでは、
 • Genetic testing はTable1に挙げられた疾患の most if not at all で検討すべしと記載されている。
 • 今後は2014年のNature review (Table1)はInternational DICER1 symposiumから recommendationが出されると書いていた。

Indications for DICER1 genetic counseling and testing

- Recommend genetic counseling and testing for individuals with a personal history of at least one major or two minor indications for testing.

Major:	Minor:
<ul style="list-style-type: none"> -Individuals with PPB (all types) -Lung cyst(s) in childhood, especially if multi-septated, multiple or bilateral -Thoracic embryonal rhabdomyosarcoma* -Cystic nephroma -Gonitourinary sarcomas including undifferentiated sarcoma* -Ovarian Seroli-Leydig cell tumor -Gynandroblastoma -Uterine cervical or ovarian embryonal rhabdomyosarcoma* -Gonitourinary/gynecologic neuroendocrine tumors 	<ul style="list-style-type: none"> -Lung cyst(s) in adults -Renal cyst(s)* -Wilms tumor -Multinodular goiter or differentiated thyroid cancer -Embryonal rhabdomyosarcoma other than thoracic or gynecologic* -Poorly differentiated neuroendocrine tumor -Undifferentiated sarcoma* -Macrocephaly* -Consider testing for any childhood cancer in constellation with any other minor criteria
<ul style="list-style-type: none"> -Multinodular goiter or thyroid cancer in 2 or more 1st degree relatives or in an index patient with a family history consistent with DICER1 syndrome* -Childhood onset multinodular goiter* or differentiated thyroid cancer* -Ciliary body medulloepithelioma -Nasal chondromesenchymal hamartoma -Pineoblastoma -Pituitary blastoma 	

* Multinodular goiter, differentiated thyroid cancer (papillary or follicular carcinomas), sarcomas, Wilms tumor, neuroendocrine tumors, renal cyst and macrocephaly may also be associated with other genetic predisposition syndromes. Consider testing for additional hereditary cancer predispositions and/or next generation sequencing panel that includes deletion/duplication of DICER1 and/or other genes indicated by clinical and family history

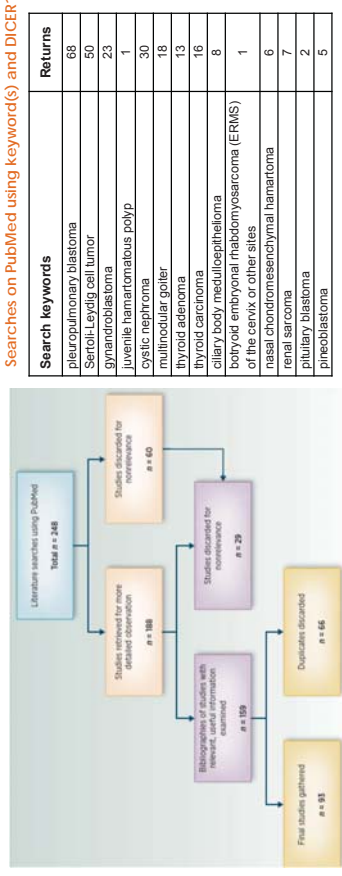
DICER1 and associated conditions: Identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies

Kris Ann P. Schultz^{1,2,3}, Gretchen M. Williams^{1,2,3}, Junne Kamihara⁴, Douglas R. Stewart⁵, Anne K. Harris^{1,2,3}, Andrew J. Bauer⁶, Joyce Turner⁷, Rachana Shah⁸, Katherine Schneider⁹, Kami Wolfe Schneider¹⁰, Ann Garrity Carr¹¹, Laura A. Harney¹¹, Shari Baldinger¹², A. Lindsay Frazier⁴, Daniel Orbach¹³, Dominik T. Schneider¹⁴, David Malkin¹⁵, Louis P. Dehner¹⁶, Yoav H. Messinger^{1,2,3}, D. Ashley Hill¹⁷

Jan-2018, AACR online

Methodology:

- Data from the international PPB and OTST registers ⇒ 682 individuals from 652 families.
- Pub med literature search



Testing algorithm

- If no mutation is detected via DICER1 sequencing in a germline specimen, germline DICER1 deletion/duplication analyses should be performed.

- The possibility of mosaicism may be considered with testing of other normal tissue, tumor tissue, or future children.

Timing of testing

- For newborns, testing is recommended before 4 months of age so that pulmonary screening can be initiated only in at risk infants.

Prenatal management

- Third trimester US for women whose fetuses are at risk for pathogenic DICER1 variant to detect large lung cysts which might require early intervention after delivery.
- Prenatal US has a higher sensitivity for cystic lung disease than neonatal chest x-ray.

- In cases where proband testing is not feasible, testing should be considered for those with family history of DICER1-associated conditions so that appropriate surveillance can be undertaken.

- Individuals at 50% risk of germline pathogenic variant based on family history who do not pursue genetic testing should follow surveillance guidelines unless/until genetic testing confirms that they did not inherit the familial mutation.

- For individuals with pathogenic germline DICER1 variants, additional site-specific genetic testing of that variant for all first-degree relatives is recommended.

Testing should be prioritized in children less than 7 years of age, who are at greatest risk for any one of the pathogenic type of PPB.

- Recommendations for testing must also consider the role of DICER1 in individual tumor types. However, since genetic testing is shifting from single gene to panel testing, it may be appropriate to add DICER1 gene testing if a child with Wilms tumor or another DICER1-related tumor is being tested for genes.

Screening recommendations for Dicer1-associated conditions by system

System	Signs/Symptoms to consider	Condition of interest	Screening, Clinical and Radiographic
Lung	Tachypnea, cough, fever, and pain; Pneumothorax	- PPB - Lung cysts - Pulmonary blastoma	CXR at birth and every 4-6 months until 8 years of age, every 12 months 8-12 years of age; consider a CT of chest at 3-6 months of age.* Toddlers: If initial CT normal: repeat between 2-1/2 and 3 years of age.* If mutation detected at > 12 years of age, consider baseline CXR or chest CT.
Thyroid	Visible or palpable thyroid nodule(s) Persistent cervical lymphadenopathy Hoarseness Dysphagia Neck pain Cough	- Multinodular goiter; - Differentiated thyroid cancer	Baseline thyroid US by 8 years of age then every 3 years or with symptoms/findings on physical exam. <i>With anticipated chemotherapy or radiation therapy: baseline US and the annually for 5 years, decreasing to every 2 to 3 years if no nodules are detected</i>

• At Birthのcyst PPB type2,3の好発時期を逃さないよう。
• 所見のない児のCTは2回。

• Individuals with one or more Dicer1-associated condition show that by 20 years of age, the cumulative incidence of multinodular goiter or history of thyroidectomy is 32% in women and 13% in men.
• 16- to 24-fold increased risk of thyroid cancer.

Female reproductive tract	Hirsutism Vaginitis Abdominal distension, pain or mass	- SLCT - Gynandroblastoma - Cervical embryonal rhabdomyosarcoma	For females beginning at 8-10 years of age: pelvic and abdominal US every 6-12 months at least until age 40. <i>End of interval is undetermined but current oldest patient with DICER1-associated SLCT was 61 years of age. Education regarding symptoms strongly recommended.</i>
Renal	Abdominal or flank mass and/or pain, hematuria	- Wilms tumor - Renal sarcoma - Cystic nephroma	Abdominal US every 6 months until 8 years of age then every 12 months until 12 years of age. If mutation detected at > 12 years of age, consider baseline abdominal US
Gastrointestinal	Signs of intestinal obstruction	- Small intestine polyps	Education regarding symptoms recommended.
Central nervous system And head and neck (excluding thyroid)	Headache, emesis, diplopia, decreased ability for upward gaze, altered gait (pineoblastoma); Precocious puberty; Cushing's syndrome (pituitary blastoma); Decreased visual acuity and leukocoria (CBME); Nasal obstruction (NCMH)	- Macrocephaly - Pineoblastoma - Pituitary blastoma - CBME - NCMH	Physical exam. Annual routine dilated ophthalmologic exam (generally unaided) with visual acuity screening from 3 years of age through at least 10 years of age. Further testing if clinically indicated. Recommend urgent MRI for any symptoms of intracranial pathology.

• Age distribution of risk for SLCT is wide from 4 to 61 years of age (median 16.9 years) in OTST registry. Education !

The role of surveillance imaging by MRI remains controversial.

DICER1 syndrome: Approach to testing and management at a large pediatric tertiary care center

Kalene van Engelen¹ | Anita Villani^{2,3} | Jonathan D. Wasserman⁴ | Laura Aronoff^{1,5} | Mary-Louise C. Greer⁶ | Marta Tijerín Bueno⁶ | Bailey Gallinger^{1,7,8,9} | Raymond H. Kim^{7,10} | Ronald Grant^{1,3} | M. Stephen Meyn^{1,3,7,9} | David Malkin^{1,2,3} | Harriet Druker^{2,8,9}

Pediatr. Blood Cancer. 2018;65(1).

Sickkidsからの報告

⇒ 8 asymptomatic lesions were detected in seven of 14 Pts undergoing surveillance protocol at Sickkids. Identified PPB in two asymptomatic individuals were resected and the patients remained disease free.

- The most severe manifestations of pathogenic germline DICER1 variants tend to present in early childhood and with adulthood characterized by good health.
- Some tumors are curable with surgery alone when found in their earliest stage.
- Risks and potential benefits of lifelong screening must be carefully balanced.
- Family and health care provider education!

TABLE 4 Criteria for DICER1 genetic testing

DICER1 genetic testing should be pursued in any of the following scenarios:

- The individual presents with any of the following:
 - Pleuropulmonary blastoma
 - Familial multinodular goiter*
 - Cystic nephroma
 - Serrotal-Lyridg cell tumor
 - Pineoblastoma
 - Gynecological and bladder embryonal rhabdomyosarcoma
 - Ciliary body medulloepithelioma
 - Nasal chondromesenchymal hamartoma
 - Pituitary blastoma
 - Anaplastic sarcoma of the kidney
 - Congenital pulmonary artery malformation
 - Juvenile granulosa cell tumor
 - Gynandroblastoma
- A first-degree relative is affected by one of the above and is unavailable for testing

* The individual presents with any tumor in childhood and a family history of DICER1 features

- There is a confirmed DICER1 variant in the family

*Consider genetic testing for an isolated case of pediatric multinodular goiter.

†Although the prevalence of germline DICER1 pathogenic variants among children with multinodular goiter is unknown, genetic testing in these cases may be considered.

TABLE 5 Institutional surveillance guidelines for DICER1 pathogenic variant carriers

Pathogenic variant carrier	Surveillance
Baseline CT Chest at birth/diagnosis Chest X-ray q6m to age 8, annually to age 18	Pleuropulmonary blastoma
Abdominal/pelvic ultrasound from birth/diagnosis q6m until age 40	Cystic nephroma/Wilms tumor; gynecologic tumors
Thyroid palpation annually from age 10*. If concerning features (see text) are noted, obtain neck/thyroid ultrasound and consider if radiographic concerns	Nodular thyroid hyperplasia and carcinoma
MRI brain annually from diagnosis/birth to age 25	Pineoblastoma/pituitary blastoma

Annual physical exam with specific inquiry and assessment for visual obstruction/hyposecrection/hypersecretion. Consider specialist referral (ophthalmology/otolaryngology) for any identified concerns.

*Individuals previously exposed to ablating chemotherapy should commence thyroid ultrasound surveillance 5 years post completion of chemotherapy or at age 10, whichever comes first, with ongoing imaging every 2-3 years.

DICER1 SUMMIT 14-Oct-2017. AGENDA

2017 SIOPと併せて開催された4時間のmeeting. PPB, OTST registryのコアメンバー, Ashley's labの学生. Europeのrare tumor group, ロシアと日本から一人ずつ. Total 25人くらい

TOPIC	PRESENTOR
Welcome and introductions	Kris Ann P Schlutz, MD International PPB and OTST registers Children's Minnesota
The challenging of very rare tumors in Europe • Europeのrare tumorの取組み	Prof. Gianni Bisogno Dept. of Women's and Child's Health Università of Padova, Padova Italy
Genetics of DICER1 syndrome: a French retrospective study of 204 analysis	Daniel Orbach, MD Oncology Center SIREDO, Institute Curie Medical Center, Paris, France
More common than you thought: The prevalence of DICER1 pathogenic variation in general population and cancer databases	Jung Kim, PhD Clinical Genetics Branch Div. of Cancer Epidemiology and Genetics National Cancer Institute, Rockville, MD
Genotype first, phenotype second: Novel phenotype discovery in the Dicer1 syndrome in the era of large-scale exome sequencing	Douglas R. Stewart, MD Clinical Genetics Branch Division of Cancer Epidemiology and Genetics National Cancer Institute, Rockville, MD
An update from the international PPB/DICER1 and OTST registries	Kris Ann P Schlutz, MD International PPB Minnesota • SLCT, DICER1 mt(+)-の母から生まれた新生児にDICER1 testingをすることによりPPBを早期発見、治療ができたという報告

Prof. Gianni Bisogno
Department of Women's and Child's Health
University of Padova, Padova Italy



The challenge of very rare tumors in Europe



EXPO-r-Net is a 3-year project that will build a European Reference Network (ERN) for Paediatric Oncology. EXPO-r-Net aims to reduce the current inequalities in childhood cancer survival and healthcare capabilities in different EU Member States.

The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors

<http://www.raretumors-children.eu/>

Since 2015.
Guideline for Rare tumor作成。
医療者への情報提供、internet-consultation 受付。
-The VRT-VTB project
患者への情報提供。

-rare tumorは恐らく医者をしていて1-2例くらいしかみる機会はない。

- Adrenocortical Tumors
 - Carcinoid of the appendix
 - Gonadal, non germ cell, tumors
 - Nasopharyngeal carcinoma
 - Pancreatic tumors
 - Pheochromocytoma and paraganglioma
 - Pluripulmonary blastoma
 - Renal carcinoma
 - Skin tumors like melanoma
 - Salivary gland tumors
 - Thyroid tumors
 - Thyroid carcinoma
- *This list is not exhaustive and need to be continuously updated because newly discovered entities need to be added.

DICER1: From the pathology trenches	Sara O. Vargas, MD Staff Pathologist, Boston Children's Hospital Associate Professor, Harvard Medical School
New approaches to modeling DICER1 missense mutations	James Anatruda, MD, PhD Hematology/Oncology University of Texas Southwestern
Molecular effects of DICER1 mutations	Kenneth Chen, MD Hematology/Oncology, University of Texas Southwestern
Biomarkers for disease emergence and treatment response	Ashley Hill, MD Department of Pathology Children's National International PPB Registry Mark Brennenman, PhD Department of Pathology, Center for Cancer and Immunology Research Children's National
Establishment of PPB PDX mouse models and cell lines for preclinical studies of targeted therapies	Weiyang Yu, MD, Chenyu Xu, PhD Center for Cancer and Immunology Research Children's National
Group discussion	<ul style="list-style-type: none"> PDXの作成に成功 またtarget therapyは難しそう Liquid biopsyの試み
-Improving outcomes in Type2 and 3 PPB -Ideas for reducing radiation in surveillance -Early findings form surveillance strategies -Management of small lung cysts in young children	

www.raretumors-children.eu/for-patients-families/pleuropulmonary-blastoma/

English Search

European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors

EXPeRT

Home About Us For Professionals For Patients & Families News & Education Contacts & Links For Members

HOME / FOR PATIENTS & FAMILIES / PLEUROPULMONARY BLASTOMA

► Adrenocortical Tumors

► Pancreaticoblastoma

► Pleuropulmonary Blastoma

► Sex Cord Stromal Tumors (SCSTs)

► Thyroid Carcinoma

► Salivary Gland Tumors (SGTs)

Pleuropulmonary Blastoma

What is a Pleuropulmonary Blastoma?

The Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a rare cancer of the chest, which is usually observed in children under 5 years. It originates from primitive lung and pleural tissues. The cancer mainly affects the lungs but can spread to the pleura (linings in the chest), the mediastinum (soft tissues in the center of the chest) or diaphragm.

Who gets Pleuropulmonary Blastoma and why?

- ✓ 8言語での説明 about PPB for Pts and families がavailable
- ✓ 設立前にこのようなシステムをもっていた国はEuropeanの30%
- ✓ これまでのPPB症例(diagnosed or expected)は0-5 cases/country (数年間)
- ✓ EU groupになれば120例くらいはいる。(48例がIPPR registry)

日本からの報告

表1 本邦の報告例

発表年	患者年齢	性別	病期	手術	化学療法	放射線療法	経過
1976	6歳	男	10歳	右全肺切除	VAC	○	死(7ヶ月)
1981	1歳11ヶ月	男	3歳	右全肺切除	VAC+AdF	○	死(1年10ヶ月)
1983	3歳	女	3歳	右下葉摘出	VAC+AdF	○	死(6ヶ月)
1983	4歳	女	3歳	右下葉摘出	VAC+AdF	○	死(16年)
1984	中野 14	男	2歳	右中葉切除	VCR+Cy+MTX	○	死(1年4ヶ月)
1986	大野 15	男	2歳4ヶ月	右中葉切除	VAC	○	死(1年)
1987	見志原 16	男	3歳	右中下葉切除	VAC+AdF	○	生
1989	金子 17	男	3歳	肺腫瘍摘出	VAC	○	死(1年4ヶ月)
1995	相澤 18	男	2歳6ヶ月	肺腫瘍摘出	NWTS	○	死(3年1ヶ月)
1995	山下 19	男	1歳6ヶ月	右中下葉切除	NWTS	○	死(1年)
1996	井上 20	男	40日	左下葉切除	NWTS	○	死(1年)
1997	井上 20	男	2歳7ヶ月	左下葉切除	Double PRSCT	○	死(1年7ヶ月)
1998	高橋 21	男	1歳10ヶ月	右中葉部分切除	Double PRSCT	○	死(7ヶ月)
1999	高田 22	男	2歳	肺腫瘍摘出	PRSCT	○	死(11ヶ月)
1999	高田 22	男	2歳7ヶ月	右中葉全摘	PRSCT	○	死(1年3ヶ月)
1999	高田 22	男	3歳	右中葉全摘	PRACAD/CPMA/AdF	○	死(2ヶ月)
1999	高田 22	男	3歳7ヶ月	肺腫瘍摘出	PRACAD/CPMA/AdF	○	死(1年5ヶ月)
1999	野呂 23	男	2歳7ヶ月	肺腫瘍摘出	VAC+AdF	○	死(5ヶ月)
2001	石川 24	男	2歳	右肺全摘	VCR/DIE/VP/IS/AdF	○	死(2ヶ月)
2001	加藤 25	男	1歳6ヶ月	肺腫瘍摘出	Double PRSCT	○	死(2ヶ月)
2001	加藤 25	男	2歳1ヶ月	右中葉切除	Double PRSCT (A/F)	○	死(2ヶ月)
2001	石川 24	男	2歳	肺腫瘍摘出	PRSCT	○	死(2ヶ月)
2002	高橋 26	男	2歳4ヶ月	肺腫瘍摘出	VAC	○	死(10ヶ月)
2002	若井 27	男	11歳	手術なし	FRSCT	○	死(5ヶ月)
2002	若井 27	男	1歳	手術なし	VCR/ACD/AdF	○	死(2ヶ月)
2003	高田 22	男	3歳6ヶ月	肺腫瘍摘出	Double PRSCT	○	死(8ヶ月)
2003	若井 27	男	3歳	中下葉切除	FRSCT 肺全摘+ドココール	○	死
2003	本邦例	2歳8ヶ月	男	肺腫瘍摘出	FRSCT	○	死
平均	34.5ヶ月	9例	32%				小児がん 41巻 124-128, 2004

- ✓ 本邦では約60例のPPBの報告がある(2015年,小児がん学会抄録)。
- ✓ 医中誌で“胸膜肺芽腫”で検索すると107例(重複例あり、多くが会議録/症例報告)
- ✓ 診断時年齢が10歳以上の症例も含まれている。
- ✓ 治療方法も様々。

目次

- I. DICER1 syndrome の概要
- II. Recommendations for testing and surveillance DICER1 AACR review
- III. PPB registry の紹介 と DICER1 summit,2017 の報告
- IV. 日本のPPB, DICER1 syndrome について + 今後？

✓ 本邦の症例報告から抜粋
DICER1 syndromeが疑われる経過や f/uの重要性を示唆するPPB症例

Title	Year	Journal/meeting	Clinical course
1 胸膜肺芽腫術後に発症した 甲状腺癌 女 児例	2005	小児腫瘍分類委員会症例 検討会	3歳時にPPBを発症。6歳時に頸部腫瘍から甲状腺癌 がんと診断。母に甲状腺腫。
2 末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法を含む集学的治療施行後、肺腫瘍 甲状腺癌を併発した胸膜肺芽腫の1例	2015	日本小児外科学会雑誌	2歳時にPPBを発症。6歳時に頸部腫瘍→甲状腺癌全摘、肺腫瘍 甲状腺癌。母に甲状腺腫。
3 胸膜肺芽腫の5例	2015	日本小児血液がん学会	5例中1例に薬治性腎腫、2例に甲状腺腫。
4 小児固形腫瘍治療後に発生した 二次性甲状腺癌の4例	2017	日本小児血液がん学会雑誌	1歳時にPPBを発症。10歳時に前頸部腫瘍を契機に甲状腺癌が認められた。2例は2歳時にPPBを発症。3歳時に肺腫瘍性病変が出現。PPBと甲状腺癌を併発した例は2例。母に甲状腺腫。
5 同胞発症した胸膜肺芽腫 Type1の2例	2017	日本臨床細胞学会雑誌	N/A
6 Pneumatocoeleの経過観察中に 発見された胸膜肺芽腫の1例	2009	小児がん学会雑誌	0歳2か月時に左肺上下葉に肺萎縮性病変が認められ、フロロロ-された。3歳時に肺腫瘍性病変が出現。PPBと肺萎縮性病変を併発した例。母に甲状腺腫。
7 20年を経て子宮頸部に転移再発した 小児胸膜肺芽腫の1例	2006	日本産婦人科学会	2歳時にPPBを発症。20歳時に子宮頸部にポリープ様の病変が多発しmetastatic pleuropulmonary blastomaの診断。円錐切除術→病理標本で断端陽性のために子宮全摘、VAC療法を施行。

Biallelic DICER1 Mutations in Sporadic Pleuropulmonary Blastoma

Masafumi Seki¹, Kenichi Yoshida^{2,6}, Yuichi Shiraiishi³, Teppi Shimamura³, Yusuke Sato^{2,6}, Riki Nishimura¹, Yusuke Okuno³, Kenichi Chiba³, Hiroko Tanaka³, Keisuke Kato⁷, Motohiro Kato^{3,8}, Ryoji Hanada³, Yoko Nomura⁹, Myoung-Ja Park¹⁰, Toshiaki Ishida¹¹, Akira Oka¹, Takashi Igarashi^{1,12}, Satoru Miyano^{3,4}, Yasuhide Hayashi⁵, Seishi Ogawa^{2,6}, and Junko Takita¹

Abstract

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a rare pediatric malignancy whose pathogenesis are poorly understood. Recent reports suggest that germline mutations in the microRNA-processing enzyme DICER1 may contribute to PPB development. To investigate the genetic basis of this cancer, we performed whole-exome sequencing or targeted deep sequencing of multiple cases of PPB. We found biallelic DICER1 mutations to be very common, more common than TP53 mutations also found in many tumors. **Somatic chromatinase III (RNase IIIb) domain mutations were identified in all evaluable cases**, either in the presence or absence of nonsense/frameshift mutations in the remaining allele, whereas other cases displayed somatic mutations exclusively where the RNase IIIb domain was normally affected. Our results highlight the role of RNase IIIb domain mutations in DICER1 along with TP53 inactivation in PPB pathogenesis. *Cancer Res.* 74(10): 2742-9. ©2014 AACR.

Table 1. Mutations in DICER1 and TP53 in sporadic PPB cases

Case	Exon	Mutation	TP53		AA change	ID ^a	Sample	
			AA change	Origin				
01	25	5438G>T	D1810Y	Somatic	None	None	Loss P/Re	
02	25	5438G>T	D1810Y	Somatic	None	None	Loss P/Re	
03	23	4910C>A	S1657A	ND	4	c.332_333delTG	p.L111fs	Loss P
04	21	3450G>C	E1765Y	ND	5	c.570>T	p.C178F	Loss P/Re
05	9	1383GAAAG	D1103fs	Germline	4	delGAA ^b	p.G165S	Pr
06	19	3007C>T	R1003K	ND	None	None	Pr	Pr
07	18	2863G>A	D1810Y	Probably somatic	8	c.891_903 delGAGGAGGCGCCCA	p.H497fs	Loss P
08	21	3748G>C	S1259A	Somatic	7	c.742_743delGAA	p.E54fs	Loss P
09	25	5425G>A	G1809R	Somatic	None	None	Loss P	Loss P
10	25	5425G>A (Homozygous)	G1809R	Somatic	8	c.817C>T	p.R273C	Loss P/Re
11	8	1148dupAGGGT	S823fs	ND	None	None	ND	Pr
12	25	5438G>C	E1813Q	Somatic	None	None	Loss P	Loss P

PPB educational information



The International Pleuropulmonary Blastoma Registry
International Pleuropulmonary Blastoma Registry
 10000 Wilshire Blvd, Suite 1000
 Los Angeles, CA 90024-1502
 Tel: 310.274.1111 Fax: 310.274.1112
<http://www.ppbr.org>

Introduction

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a rare lung tumor, most common in children under the age of 7 years. There are 4 types of PPB. Type I PPB is an air-filled cyst which contains a layer of malignant tumor cells on its inner wall. Type II PPB is a solid tumor with a thin wall. Type III PPB is a solid and often very large tumor within the chest. Type IV PPB does not always progress and in some cases the quickly growing cells may go away (or "regress") leading to a thin walled cyst, which is called Type I or Type IV PPB with regression.

Prevalence

PPB is most commonly diagnosed in children under the age of 7 years. Type I PPB is diagnosed at an average age of 3 years. Type II PPB is diagnosed at an average age of 3.5 years, Type III PPB is diagnosed at any age and may be found in children up to 12 years of age. Type IV PPB is found in both boys and girls. The exact timing of breathing, collapsed lung (pneumothorax), fevers or difficulty gaining weight or may be initially thought to have pneumonia.

Treatment

Type I PPB is treated with surgery. Chemotherapy may be needed for some individuals with Type I PPB, depending on specific circumstances. Types II and III PPB require surgery with chemotherapy. Type IV PPB may be treated with surgery alone. The extent of surgery and if the body are usually done to determine if the PPB has spread. For all children with PPB, medical treatment is determined by the type of PPB and other circumstances.

Genetics

Many children with PPB have a change in a gene called DICER1 that makes the gene not work properly. When this gene is not working properly, tumors are more likely to occur. Other lung cancers and malignancies may be seen in individuals with DICER1 mutations. These include thyroid cancer, testicular cancer, ovarian cancer, breast cancer, uterine cancer, thyroid nodules or goiter or thyroid cancer, ovarian tumors, and, very rarely, certain childhood brain tumors including pituitary blastomas and pinealoblastomas. While some children with DICER1 mutations have other health problems such as lung cysts or thyroid nodules, many are healthy throughout their lifetime.

When a child or adult is diagnosed with one of the conditions above, genetic testing can determine if a DICER1 change is present. If a DICER1 change is found, DICER1 testing may be recommended for family members. Screening for other DICER1 related conditions is recommended for those who do have this change in their DICER1 gene to that of a tumor arrest. It can be found early, when it's most treatable.

For more information:

The International Pleuropulmonary Blastoma Registry was established at Children's Hospital Los Angeles in 1988 to study PPB and other related conditions. The Registry has enrolled children from 43 U.S. states and 49 countries and serves as a resource for researchers, patients and families. For more information visit www.ppbr.org or email PPB@chick.usc.edu

Nov-2017,
 Kris Ann Schultz, MD
 Ann Wilson, CRA
 から送られてきました... どこかに配る？

Cancer Screening Recommendations for Individuals with RASopathies

Review Work

名古屋大学医学部附属病院小児科
村松 秀城

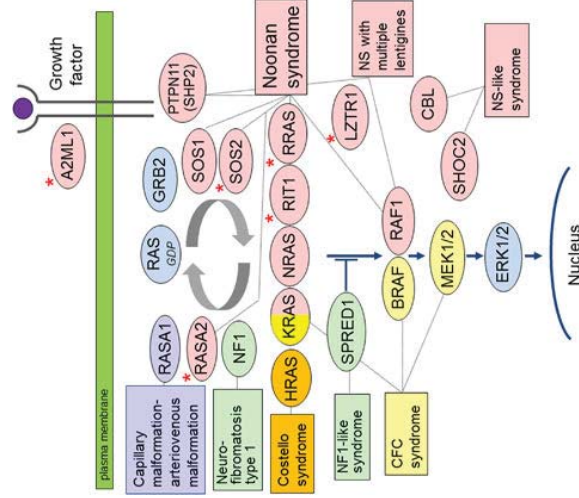
RASopathies

• RASopathiesの特徴

- (1) Rasシグナル経路の先天的な異常
- (2) Noonan症候群に類似した臨床像をとる

【Noonan症候群の臨床像】

- ✓ 低身長＋相対的大頭症
- ✓ 顔貌異常(眼間乖離・垂れた眼裂・耳介低位など)
- ✓
- ✓ **Cancer risk**



その他の疾患

- | | |
|------------------------------------|---------------|
| 疾患 | 原因遺伝子 |
| • Sotos Syndrome | NSD1 |
| • Weaver Syndrome | EZH2 |
| • Rubinstein-Taybi Syndrome (RSTS) | CREBBP, EP300 |
| • Schinzel-Giedion Syndrome | SETBP1 |
| • NKX2-1 Syndrome | NKX2-1 |
| • L-2-hydroxyglutaric aciduria | L2HGA |

コストロ症候群 (HRAS変異)

Childhood cancer risk

15% by 20 yrs
胎児型横紋筋肉腫、神経芽腫、膀胱腫瘍など

サーベイランスガイドライン

0歳～10歳:
医学的診察+腹部エコー+胸部レントゲン
(3～4か月ごと)

10歳～:
尿検査(年1回)

Cancer Surveillance warranted

又一ナン症候群

主な原因遺伝子

<i>PTPN11</i>	50%
<i>SOS1</i>	13%
<i>BRAF1</i>	5%
<i>RIT1</i>	5%

稀な原因遺伝子

KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, RRAS, RASA2, A2ML1, SOS2, LZTR1

又一ナン症候群

主な原因遺伝子

<i>PTPN11</i>	50%
<i>SOS1</i>	13%
<i>RAF1</i>	5%
<i>RIT1</i>	5%

稀な原因遺伝子

KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, RRAS, RASA2, A2ML1, SOS2, LZTR1

MPD/JMML
のハイリスク

ヌーナン症候群

原因遺伝子

PTPN11

KRAS,

MPD/JMML
のハイリスク

サーベイランスガイドライン

0歳～5歳: 理学的診察(脾腫の有無確認)

十末梢血血算/白血球分画

(3～6か月ごと)

Schinzell-Giedion Syndrome (SGS)

Childhood cancer risk

(非重症例)

10～15%に仙尾部胚細胞腫瘍、PNET、肝芽腫
(正確な合併頻度は不明)

サーベイランスガイドライン

診断時: 画像所見で先天性腫瘍の存在に注意を払う

適時: 腹部超音波検査 + AFP/βHCG測定

CBL症候群 (CBL変異)

Childhood cancer risk

JMML発症 ハイリスク(正確な合併頻度不明)
他の悪性腫瘍はまれ

サーベイランスガイドライン

0歳～5歳: 理学的診察(脾腫の有無確認)

十末梢血血算/白血球分画

(3～6か月ごと)

Schinzell-Giedion Syndrome (SGS)

Childhood cancer risk

(重症例)

10～15%に仙尾部胚細胞腫瘍、PNET、肝芽腫
(正確な合併頻度は不明)

サーベイランスガイドライン

診断時: 画像所見で先天性腫瘍の存在に注意を払う

+ AFP/βHCG測定

No Cancer Surveillance

ヌーナン症候群 (PTPN11, KRAS以外)
CFCS (cardiofaciocutaneous syndrome)
Legius 症候群
Sotos 症候群
Weaver 症候群
Rubinstein-Taybi 症候群
NKX2-1 症候群

No Cancer Surveillance

Childhood cancer risk

<5% (あるいは不明だが頻度が低い)

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient

Harriet Druker^{1,2}, Kristin Zelle³, Rose B. McGee⁴, Sarah R. Scollon⁵, Wendy K. Kohlmann⁶, Katherine A. Schneider⁷, and Kami Wolfe Schneider⁸

田村 智英子

認定遺伝カウンセラー(米国、日本)

FMC東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部 / 順天堂大学医学部附属順天堂医院 遺伝相談外来

c_tamura@t3.rim.or.jp

Li-Fraumeni症候群(以下LFS)の遺伝カウンセリングのポイント(恒松、田村)

① 一般的な遺伝性腫瘍と共通の基本的事項

② 特殊な留意事項

LFSの遺伝カウンセリングでは、従来の遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングの要素に加えて、考慮すべき事項が存在する

AACRのレビューより

- 遺伝カウンセラーはエキスパートで、遺伝性が疑われるような小児がんの場合、診断がついた当初から遺伝カウンセラーが関わるのが重要(田村註:米国の遺伝カウンセラーの場合)
- 特有の配慮事項が存在する

LFS の遺伝カウンセリング: 特殊な留意事項

- ① 多様ながん発症リスクを抱えた人々の気持ちを理解する必要性
- ② 小児期発症のがんを扱うことの特異性
 - 子どもと話す、罹患者、非罹患者と話す
 - 小児科医、小児がんの専門家との連携が重要
- ③ がん既発症・未発症の子どもにおける遺伝子検査
- ④ 子どもにいつ、どのように伝えるか話し合い、実行につなげる
- ⑤ 遺伝子検査結果の報告書を当事者に渡しておくことの重要性
- ⑥ 生命保険等の問題
- ⑦ 家族歴が顕著でない状況での配慮が必要
 - 副腎皮質腫瘍、脈絡叢がん、かなり若い年齢での乳がんなど
- ⑧ 遺伝子検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合の配慮が必要
 - 可能であれば放射線治療を避ける
 - 治療の有益性を優先
 - 二次がんに注意
- ⑨ 家族の複雑なグリーフ過程の支援が有用

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

① 多様ながん発症リスクを抱えた人々の気持ちを理解する必要性

LFSでは、ゲノムの守護神とも称される *TP53* 遺伝子がうまく働かなくなるため、発症する可能性のあるがんの種類が全身にわたる。

人々は、いつどこのがんが出るかわからない状況で不安や恐怖をかかえながら日々過ごすことになる。しかも、多岐にわたるがんすべてを早期発見できる方法は存在せず、毎年様々な検診を受けても完璧なサーベイランスは不可能なのが現実である。

乳房など予防的切除手術の対象となる臓器もあるが、検診も難しく予防的手術もできない臓器のがんのリスクもあり、*TP53* 遺伝子の病的バリエーションをもっていることがわかった人の心中が穏やかではないことは、想像に余りある。

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

② 小児期発症のがんを扱うことの特異性

- ▶ 子どもと話す、罹患親、非罹患親と話す
- ▶ 小児科医、小児がんの専門家との連携が重要

遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングで日常的に接する機会が多いリンパ症候群や HBOC と異なり、LFS ではがんが小児期に発症する可能性が高い。

LFS の遺伝カウンセリングを行う者は、状況によって、子どもや未成年の子ども自身と話す場合もあり、親と協力しながら未成年の子どもとの年齢に応じてわかりやすい説明を行ったり、思春期の子どもなどの複雑な心情に配慮したりしながら、遺伝カウンセリングを行う技術が求められる。

がんと診断された子どもの親の心情はがん患者本人とは異なる場合があることに配慮しながら、親と話す際にも、成人患者本人と話すのとは異なるスキルが必要。罹患親と非罹患親の異なる心情にも配慮が必要。

小児科医、特に小児がんの専門家との連携が重要。

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

③ がん既発症・未発症の子どもにおける遺伝子検査

一般的に遺伝性腫瘍の遺伝子検査は未成年では行わないことが多いが、LFS では、がんが小児期に発症する可能性が高く、小児がんが治療によく反応することから、遺伝子検査を成人まで持ち越し、早く行った方が子どもの利益になる場合が多い^{*)}。また、LFS が背景にある小児がんの既発症者では、二次がんの発症リスクが高い。したがって、がん既発症・未発症の子どもにおける生殖細胞系列の *TP53* 遺伝子の検査実施の意義は大きい^{*)}が、実際の検査実施に関しては様々な意見があり、現状ではケースバイケース^{**)}で状況を考慮しながら子どもにおける *TP53* 遺伝子検査を実施していることが多い。

最終的に未成年の遺伝子検査を行うかどうかの決断は、子どもの最善の利益を考慮しつつ親が決めることになるが、ある程度大きくなった子どもには、子どもにも説明して同意(インフォームド・アセント)を得る。

子どものがんの診断を知らされた親は、子どもの遺伝子検査によって *TP53* 遺伝子の病的バリエーションがあると判明した後に確実に有効な予防・検診の手段がないことを知っても、子どもの遺伝子検査を希望することが多いことは、複数の報告がある^{***)}。

- *) Li FP, et al. J Natl Cancer Inst 84: 1156-1160, 1992
- **) Evans DG, Familial Cancer 9: 65-69, 2010
- **) Alderfer MA, et al. Cancer 121(2): 286-293, 2015
- **) Patenaude AF, et al. J Clin Oncol. 14(2):415-421, 1996

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

④ 子どもにいつ、どのように伝えるか話し合い、実行につなげる

TP53 遺伝子の病的バリエーションをもっていることが幼少時に判明している場合、あるいは、子どもの遺伝子検査が行われていなくても、子どもが TP53 遺伝子の病的バリエーションをもつ可能性があったり、臨床的に LFS 家系だとされたいたりする場合に、こうした事実を子どもにいつどのように伝えるかを親と相談しておくことは重要

親にとつてこうした事実を子どもに伝えることは容易ではないが、子どもには、自分の身体に起きていることや将来のがんリスクなど自分の健康管理上重要な情報を知る権利がある

何歳になつたら話すべきという共通見解はないが、多くの子どもは、小学校にあがる前頃までには、遺伝子。や遺伝という概念が理解できなくても自分の体質や病気について漠然と理解することができようになり、小学校高学年頃までには遺伝的な体質や予防・治療法についてもある程度理解できるようになる

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

⑤ 遺伝子検査結果の報告書を当事者に渡しておくことの重要性

LFS に限ったことではないが、遺伝性腫瘍の遺伝子検査結果の情報は、異なる地域に住み受診する病院や診療科も異なる可能性がある多くの血縁者が代々、長い年月の間、利用していくものなので、多くの血縁者がその情報を健康管理に活かしていくことができるように親族に情報を伝えていくためには、検査を受けた人自身が、病的バリエーションの遺伝子上の位置などの情報も含まれた遺伝子検査結果報告書をもつことが重要

子どもの頃に検査した場合は、子どもが成人する前に、子ども自身に親から結果の紙が渡されていることを確認する。また、LFS を疑って検査をしたが TP53 遺伝子の病的バリエーションは見つからなかったという情報も親族にとつて役立つ場合があるので、陰性の結果もきちんと渡しておく

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

④ 子どもに伝える(つづき)

親が子どもに秘密にしていることがあると、それを敏感に感じ取った子どもが、大人が想像し得ないようなことを考えて苦悩していたり、不登校などの心理的不適応になつたりする場合もあり、親が LFS の情報を子どもにいつまでも隠していることは望ましくない

子どもの精神的発達、知的発達や性格などをいざばん把握しているのは親なので、親の考えを尊重しながら、何歳頃までどの程度まで話しか話し合つておき、その年齢になつたら子どもに伝えたいかどうかを親に確認し、詳しい説明を医療者が行つたり伝えたい後の子どもに継続的なサポートが提供される場を紹介したりするなど、必要な支援を行う

LFS 家系の親ががんなどで死亡した後、残されたもう一方の親などが子どもに対して、亡くなった親の家系が LFS 家系であることを伝えそびれているケースが散見される。残されているほうの親やその親族は自身が LFS によるがんリスクに直面していない中、子どもに LFS のことを伝えたい、子どもに亡くなった親と同じ体質があると言いにくいといった気持ちがあり、LFS 家系の親が子どもに話をするとは違つた心理的な難しさがあることを理解し、子どもの健康管理上 LFS に関する情報を子ども自身がある程度理解しておくことが重要であることを親に伝え、子どもに情報を伝える過程を支援していくことが望ましい

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項 (解説)

⑥ 生命保険等の問題

遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングでは、がんリスクにつながる遺伝子の病的バリエーションをもつがん未発症者が、任意加入の生命保険や医療保険、学資保険などにおいて、病気がなくても遺伝子の病的バリエーションをもつことを理由に加入時や将来の保険金支払い時の差別に直面する可能性がある、という話をすることが多い

実際にそうした差別が生じた事例は今まで報告されていないが、保険会社が遺伝子情報を当面使わない取り決めが政府の間でなされている英国などと異なり、日本ではそうした差別防止策が存在しないため、加入時の告知事項に家族歴や遺伝子検査を受けたかどうかなどの項目が将来盛り込まれる可能性も完全に否定はできない

既に様々な保険に入っている大人の場合と異なり、子どもは今後の人生の中で徐々に保険加入を検討するようになることが予想され、TP53 遺伝子の病的バリエーションをもつことが幼少時に判明した場合の将来の保険加入時、保険金支払い時の差別の可能性について、遺伝子検査の前に丁寧に説明しておくことが望ましい

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項(解説)

⑦ **家族歴が顕著でない状況での配慮が必要**

➤ **副腎皮質腫瘍、脈絡叢がん、若い年齢での乳がんなど**

副腎皮質腫瘍や脈絡叢がん、かなり若い年齢での乳がんなどの事例においては、がんの家族歴が顕著でなく人々がんの遺伝性を意識していない状況であっても、LFSについて話をしなければならぬ。「がん家系」と意識していない人にとって、LFSの可能性を聞き取れることは「予期せぬ衝撃的な話」となることに留意して、相手の心情を確認しながら丁寧に話をします。

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項(解説)

⑧ **遺伝子検査の結果ががん患者の治療方針に影響する場合の**

配慮が必要

- **可能であれば放射線治療を避ける**
- **他の手段がなければ治療の有益性を優先**
- **二次がんに注意**

当該がん患者においてTP53遺伝子の病的バリエーションの存在が認められた場合、がん易罹性を考慮して、他の治療法があれば放射線治療を回避するなど、がんの治療方針が変わる場合がある。放射線治療の有益性が上回れば実施することもありますが、その場合は、治療が奏功しても二次がんのリスクが出てくる。がん患者にとって、治療方針が変わったり選ばざるを得ない治療による二次がんのリスクを告げられたりすることは、新たな不安につながることもある。TP53遺伝子の検査に関する遺伝カウンセリングの担当者は、当該患者の治療を受け持つ主治医と密にコンタクトをとりながら、TP53遺伝子の状態を踏まえて選択された治療を患者が納得して受けることができるよう支援することが重要。

30歳未満の家族歴のない乳がん患者の5～8%にTP53遺伝子の病的バリエーションが見つかるとの可能性がある

NCCN 指針では、31歳未満の乳がん患者では、家族歴の有無にかかわらず、TP53遺伝子の検査を推奨

Familial Cancer

DOI 10.1007/s10689-012-9557-z

ORIGINAL ARTICLE

Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time?

Jeanma M. McCuaig · Susan R. Armel · Ana Novokmet · Ophira M. Ginsburg · Rochelle Demsky · Steven A. Narod · David Malkin

Familial Cancer 11(4) 607-613, 2012

LFS の遺伝カウンセリングの留意事項(解説)

⑨ **家族の複雑なグリーフ過程の支援が有用**

肉親を亡くした人は、2～3年かけてグリーフ(近い人を亡くした際の悲嘆、悲哀)の過程を経験するとされているが*、LFS家系では、多くの人が次々と亡くなっていく状況に直面することがあり、グリーフ過程が複雑化する場合があります。そのため、心理専門職などと連携しながら、複数の肉親の死に直面した人々のグリーフ過程、心理的適応過程の支援のあり方を考える必要がある。

(*) グリーフ・カウンセリングの参考図書

Worden JW.

Grief Counseling and Grief Therapy: A Handbook for the Mental Health Practitioner

4th edition. Springer Publishing Company, NY, USA 2008

AACRのレビューより②～拾い上げについて

- 家族歴聴取は重要
- がん以外の症状から遺伝性が疑われる場合も
- 家族歴がなくても、遺伝学的評価のために専門家(=米国では遺伝カウンセラー)に紹介すべき状況

Table 1. Recommendations for pediatric solid tumors (diagnosed <18 years of age) warranting referral for genetic evaluation regardless of family history^a

Central and peripheral nervous system tumors	Non-CNS solid tumors	Renal and genitourinary tumors (non-male)
Atypical teratoid/rhabdoid tumor	Atypical teratoid/rhabdoid tumor	Embryonal rhabdomyosarcoma
Chord plexus carcinoma	Basal cell carcinoma	Cystic neoplasm
CNS hemangioblastoma	Carcinoid tumor	Gonadoblastoma
Malignant nerve sheath tumor	Cardiac rhabdomyoma	Gynandroblastoma
Hemidysplasia (otic-hydrocephalus)	Ciliary body medulloepithelioma	Juvenile granulosa cell tumor
Medulloblastoma (non-Group 3)	Gastrointestinal cancer	Large cell calcifying Sertoli-Leydig cell tumor (testicular)
Neuroblastoma (two or more or one pleksidom)	Cribiform-monomial variant of papillary thyroid cancer	Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor
Optic pathway glioma	Desmoid tumor	Renal angiomyolipoma
Pilocytic astrocytoma	Endolymphatic sac tumors (ELST)	Renal cell carcinoma
Pituitary blastoma	Gastrointestinal stromal tumor (GIST)	Renal sarcoma
Subependymal giant cell astrocytoma	Malignant rhabdoid tumor	Urothelial cell carcinoma
	Medullary thyroid cancer	Wilms tumor (bilateral/multifocal)
	Melanoma	
	Multinodular goiter	
	Myxoma	
	Nasal chondrosarcoma	
	Nasal chondrosarcoma (chondrosarcoma)	
	Parathyroid carcinoma	
	Pheochromocytoma (paraganglioma)	
	Pheochromocytoma (paraganglioma)	
	Pheochromocytoma (paraganglioma)	
	Retinal hemangioblastoma	
	Retinoblastoma	

Abbreviations: CNS, central nervous system; dx, diagnosis; y, years.
^aOf note, these lists are not comprehensive of indications that may warrant automatic consideration for referral. Referral practices may vary, and indications may change with time.

臨床遺伝子解析における二次的所見の取り扱い(米国)

- 米国の遺伝の専門家集団においては、偶発的所見ではなく二次的所見とすること用語統一
- 研究においては、「偶発的」所見はない(何が出てくるかわからないといったことはあらかじめ予期できるため)。ただし、「二次的」所見が被検者にとって「予期しない」結果とはならないように、インフォームド・コンセントの段階で予想される発見の範囲について説明する
- 疾患をもつ患者などにおける**臨床的な遺伝学的検査**では、検査を受けた人は特定の疾患状況を念頭においているため、別の疾患に関係する二次的所見が見つかる可能性について事前にどう説明しておくか、見つかった場合にどのような説明し取り扱うかが問題

AACRのレビューより③～二次的に見つかると例

- 小児がん診療以外の場面から、小児がんの遺伝的リスクを考慮すべき症例が見つかる場合もある
- 他¹の理由で実施した染色体マイクロアレイ検査や遺伝子のエクソーム解析による二次的所見として見つかる場合
 - 大人のがんの摘出組織のクリニカルシーケンス解析により、二次的所見として見つかる場合など

臨床遺伝子解析における二次的所見の取り扱い

～ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics;米国の遺伝専門医会)が指針を提示

- 臨床における二次的所見の取り扱い方針を提示 (2013、2015、2017)
- 米国の遺伝の専門家集団であるACMGの指針
- 米国の遺伝の専門家は従うべき指針
- 病的バリエーションがあると知ること、対策をとることができる**“actionable gene”**に関しては、被検者への通知を推奨
 - 遺伝的ながんリスクが高くなる疾患や、予防的措置がとれる心臓関連症状を起こす疾患などの遺伝子が actionable genesとして提示されている (Genet Med 15 (7): 565-574, 2013、Genet Med 19 (2): 249-255, 2017)

ACMG指針(2017改訂指針)に示されたActionable Genes

遺伝性腫瘍: BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, MUTYH, BMP1R1A, SMAD4, VHL, MEN1, RET, PTEN, RB1
 遺伝性褐色細胞腫: SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB
 結節性硬化症: TSC1, TSC2
 WT1関連ウィルムス腫瘍: WT1
 神経線維腫症2型: NF2
 エーラス・ダンロス症候群: COL3A1
 マルフアン症候群類縁疾患: FBXN1, TGFBFR1, TGFBFR2, SMAD3, ACTA2, MYH11
 肥大型／拡張型心筋症: MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA
 カテコラミン誘発性多型性心室頻拍: RYR2
 不整脈源性右室異形成心筋症: PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2
 QT延長症候群、ブルガダ症候群: KCNQ1, KCNH2, SCN5A
 家族性高コレステロール血症: LDLR, APOB, PCSK9
 ウィルソン病: ATP7B
 オルニチン・トランスカルバミラーゼ欠損症: OTC
 悪性高熱症易罹性: RYR1, CACNA1S

対策がとれる遺伝子 (actionable genes) の情報を人々に返そうとする背景にある大きなビジョンは・・・

- より効果的な疾患予防を目指す
- より効果的な疾患治療を目指す

家族歴や個人の病歴、遺伝子の状況に基づき

- 検診の個別化
- 治療法の個別化

- 従来とは異なる形でLFSが見つかることもある
- ① 多遺伝子パネル解析
- ② 腫瘍組織を用いた解析(クリニカル・シーケンス)

- ① 米国を中心に、遺伝性腫瘍関連遺伝子が多数含まれる遺伝子パネル解析が普及
 - 他の遺伝性腫瘍を考慮しても、予期せぬ形でTP53遺伝子の病的バリエーションが見つかる場合がある
- ② 治療選択のために、腫瘍組織の遺伝子プロファイル解析(いわゆるクリニカル・シーケンス)を行う際に、解析方法によっては、生殖細胞系列の遺伝子の病的バリエーションが見つかる場合もある

ASCO指針では、これらの状況をあらかじめ想定して、インフォームド・コンセントの段階で、具体的に、LFSのような疾患が見つかることがあることを説明すべきとし、クリニカル・シーケンスにおいては、生殖細胞系列の遺伝子状況を聞かないでいる選択肢も提示すべきとしている

遺伝性乳がん卵巣がんなどの遺伝カウンセリングの際にもいろいろな遺伝子の変化によって様々な遺伝性腫瘍が見られることを患者・家族に提示しておくことが望ましい

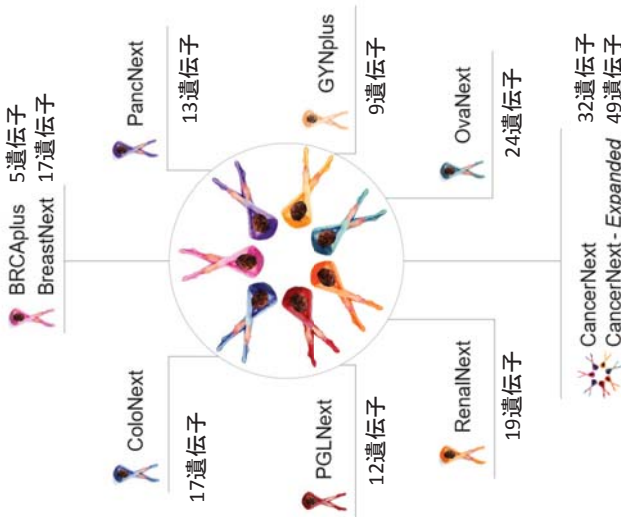
主な遺伝性腫瘍	見られる可能性のある主ながん	主な関連遺伝子
遺伝性乳がん卵巣がん	乳がん、卵巣がん、(すい臓がん、前立腺がんなど)	BRCA1 BRCA2
カウテン症候群	乳がん、子宮体がん、甲状腺がんなど(消化管ポリープ、大頭症、皮膚症状も)	PTEN
リー・フラウメニ症候群	乳がん、骨肉腫、軟部肉腫、脳腫瘍、副腎皮質がん、白血病、肺がん、その他いろいろながん	TP53
リンチ症候群	大腸がん、子宮体がん、小腸がん、泌尿器のがん、胃がん、卵巣がんなど	MLH1, MSH2, PMS2, MSH6
ポイツ・イェガース症候群	大腸がん、胃がん、乳がん、卵巣がん、すい臓癌など(消化管ポリープも)	STK11
遺伝性びまん性胃がん	胃がん、乳がんなど	CDH1
家族性大腸ポリーポシス	大腸ポリープ、大腸がんなど	APC MUTYH
多発性骨軟骨肉腫2型	甲状線腫瘍がん、副腎の褐色細胞腫など	RET

* このほかにも、いくつかの遺伝性腫瘍が知られています。
 * 必ずしもすべての種類のがんが見られるわけではありません。



The Myriad myRisk™ Hereditary Cancer test is a 25-gene panel that identifies an elevated risk for eight important cancers:

APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A (p16 and p14ARF), CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53, EPCAM



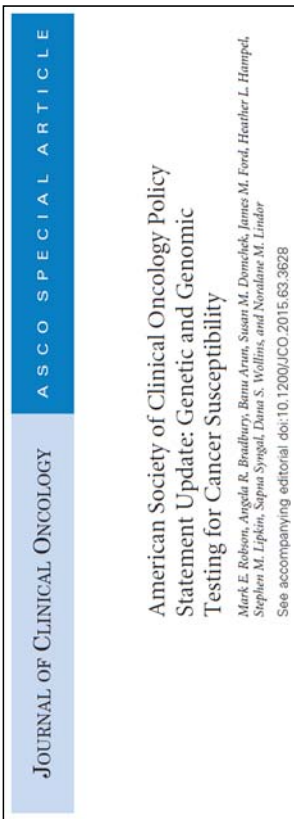
AACRのレビューより④ ～遺伝の専門家への紹介のタイミング

- がんの遺伝の専門家への紹介は、なるべく早く
 - それにより、適切な治療マネージメントや、検診サ
ーベイランスが可能
 - 遺伝カウンセリング面談自体がとわられたり延期
になったりしても、主治医と遺伝の専門家の
かかわりが開始されることが重要
 - 予後不良症例では、DNAバンキングもできる(米
国の場合)

AACRのレビューより⑤～遺伝学的検査

- 遺伝学的検査(遺伝子検査)の検査実施に際しては、検査前の
遺伝カウンセリング、インフォームド・コンセントのプロセスが重
要(米国の場合はこれを遺伝カウンセリングと呼び、遺伝カウン
セラーが担当する)
- 遺伝子検査の結果の解釈(配列バリエーションの病的意義の解釈)
は、複雑→データ共有、ACMG指針にのっとった標準的な解釈
などが重要

ASCO 遺伝子・ゲノム検査改定勧告



J Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):3660-7.

基本的

何をメリットと感じデメリットと感じるかは、人によって異なるので、受け取る人の感じ方を尊重する。

- 遺伝子検査の目的、期待される利益、予想される不利益
 - 遺伝子の病的バリエーションの有無を調べることで、当該家系が遺伝性腫瘍家系であるかどうか評価するための情報が得られる
 - 家系に伝わる遺伝子の病的バリエーションが特定されれば、家系内の血縁者においてその病的バリエーションの有無を調べることで、各家系員ががんを発症しやすい体質を受け継いだか否かがわかる
 - 遺伝子検査により個人のがん易罹患性リスクが判明すれば、リスクに基づき予防策(早期発見のためのがん検診など)を考慮できる
 - 検査結果の本人や家族にもたらす心理的影響(たとえば、病的バリエーションが見つかって本人や家系が精神的ショックを受けられることがある一方で、わかかってすっきりするケースもある。また、病的バリエーションが見つからなかった場合には、安心することもあるが、かえって落ち着かない気持ちになることもある。さらに、実際に検査を受けるかどうかや、検査の結果を誰にどう伝えるかなどをめぐって家族の中で軋轢が生じたリ、サバイバーズ・ギルト[家族の中で自分が病的バリエーションを受け継がなかったときに、他の家族に対して申し訳ないなどと思う感情]を感じたりすることがある。)
 - 遺伝子の病的バリエーションを有する未発症者に対して生命保険や任意加入の医療保険などの加入、家族の差別的問題が生じる可能性

検査前遺伝カウンセリングで話し合う基本的事項 ～LFSを例に～

以下の事項について、文書と口頭でわかりやすく説明を行う。

- 個人・家系において予想される遺伝性腫瘍症候群(LFSを含む)とその原因遺伝子(LFSであれば TP53)、および、LFSの可能性が疑われる理由
- LFSの遺伝形式(常染色体優性遺伝)、遺伝子の病的バリエーションを有する人からその子どもに当該病的バリエーションが伝わる確率(1/2)、家系内で遺伝している可能性がある血縁者
- 病的バリエーションをもつ人におけるがんの累積罹患率が高いこと(40歳までに50%、60歳までに90%⁴⁾、女性のがん発症生涯リスクはほぼ100%とされている¹⁾、発症する可能性のあるがんの種類、それぞれのがんの自然歴、診断、治療法
- 遺伝子検査の方法

基本的事項 つづき②

- 個人・家系に予想される検査結果とその解釈(病的バリエーションあり、病的意義のないバリエーションあり、バリエーションなし、判別不能など)
- 遺伝子検査の限界、不確実性(遺伝子の病的バリエーションが見つかったとしても、どの種類のがんがいつ発症するか予測することはできない。また、家族歴などから遺伝性が強く示唆される家系においても、病的バリエーションが見つからない場合もあり、そうした場合にはたとえ病的バリエーションが認められなくても、遺伝性腫瘍の存在は完全には否定できない)
- 病的バリエーションが見つかった場合、血縁者が同じ病的バリエーションを有している可能性があるため、血縁者との間で検査結果を共有し、がんの遺伝性や病的バリエーションの存在の可能性について知らせることが重要であること
- プライバシーの保護
- 遺伝的ながんを発症しやすい体質の存在が否定されても、一般の人にもみられるがんリスクは存在すること
- 遺伝子の状態は生活習慣などを変えても一生不変であること

基本的事項 つづき③

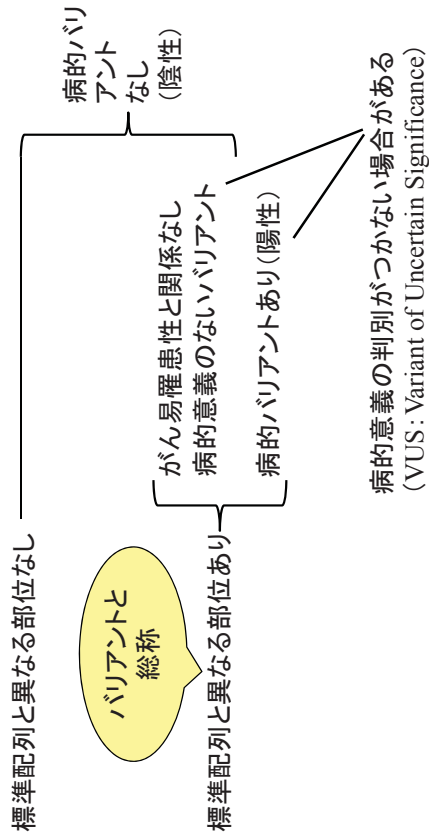
- 検査費用(施設の状態によって異なる、遺伝カウンセリングの費用が別途必要な場合はそれについても言及)
- 日本においてこれらの遺伝子検査に対して健康保険は適応されない(2017年7月現在)
- 遺伝子検査により判断された状況に基づいて、既発症者および未発症者に考慮される対策(検診サーベイランス、リスク軽減手術、化学予防など)の概要と限界
- 遺伝子検査を受けなかった場合の今後の対策、選択肢
- 今すぐに遺伝子検査を受けなくても、後から気持ちが変わった時点でいつでも受けられること
- TP53遺伝子の病的バリエーションをもつ人が拳児を希望した場合、理論的には出生前診断(胎児の遺伝子検査)や着床前診断(体外受精で得られた胚の細胞の遺伝子検査)が利用できるが、これらの検査は日本ではほとんど行われていないこと(欧米の一部の国では、着床前診断が利用可能)

LFSの遺伝カウンセリングの骨子

遺伝カウンセリングで伝えたい事の基本

- 古典的診断基準、Chompret遺伝子検査基準
- 原因遺伝子はTP53→採血で調べられる
- 発症するがんの種類は多岐にわたる
- がん発症時期は小児から成人まで
- 未成年でも遺伝子検査を受ける意義は大きい
- 遺伝形式は、常染色体優性遺伝(親から子へ1/2の確率で伝わる)
- TP53の病的バリエーションをもつ人では、様々ながんを早期に発見するための特別メニューの検診が行われる

バリエーションの病的意義の解釈



解釈の分類は変わる
ことがある

遺伝子解析結果の解釈は容易でない

標準配列と異なる箇所(=バリエーション)が見つかったとき疾患と関連があるか否かをどのように判断するか？

- バリエーションの病的意義は以下の評価を考慮して検討する
 - 一般集団、疾患集団における頻度(データベース利用)
 - 蛋白機能解析
 - コンピューター・プログラムによる予測解析
 - 過去の報告論文
 - 当該家族の家系員の遺伝子状況や臨床症状
- ナンセンス・バリエーションや、タンパク質となるアミノ酸配列の最初に近い部分のバリエーション、タンパク質の機能を担う部分のバリエーションなど、正常なタンパク質合成がなされないことが予想される場合は、病的バリエーションと考えてよいことが多い
- ミスセンス・バリエーション(アミノ酸がその部分だけ変化する場合)の判断は、状況による

バリアントの病的意義の解釈の標準化を目指して

- 検査機関や評価者によって、病的意義の解釈が異なると、患者や血縁者の治療・予防方針の混乱を引き起こす
- 検査機関を超えて情報を共有し、解釈の方法について話し合っ
て、できるだけ解釈が同じとなることを目指すべき
- 検査機関は、解釈結果をClinVarなどを通じて公開し、検査機関
間で解釈の違いがあれば、機関を超えて話し合い、すり合わせ
を行う
- 蛋白機能解析やコンピューター解析による解釈結果はしばしば
一致せず、過去の報告論文の解釈も必ずしも正しくないが、現
状では、ACMG-AMP指針に沿って総合的に判定する
- ClinVarに載っていないければVUSなどと決めつけないように

ACMG-AMP2015遺伝子バリアント解釈指針

- バリアントの病的意義を以下の5つに分類
 - Pathogenic (病的意義あり)
 - Likely Pathogenic (おそらく病的意義あり)
 - VUS (判別不能)
 - Likely Benign (おそらく病的意義なし)
 - Benign (病的意義なし)

遺伝子配列バリアントの病的意義の解釈指針

「バリアント」が見つかったとき
病的意義を解釈する基準の指針がACMGおよびAMP
(Association for Molecular Pathology)より示された
～容易ではないが、標準化を目指して

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

**Genetics
in Medicine**

**Standards and guidelines for the interpretation of sequence
variants: a joint consensus recommendation of the American
College of Medical Genetics and Genomics and the
Association for Molecular Pathology**

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD¹, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵,
Julie Gastier-Foster, PhD^{7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹²,
Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹³ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵;
on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

Genetics in Medicine 17(5):405, 2015

検査機関から出された遺伝子バリアントの病的意義の解釈

Official Journal of the American College of Medical Genetics and Genomics

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

**Genetics
in Medicine**

Open

**Sherloc: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP
variant classification criteria**

Keith Nykamp, PhD¹, Michael Anderson, PhD¹, Martin Powers, MD¹, John Garcia, PhD¹,
Blanca Herrera, PhD¹, Yuan-Yuan Ho, PhD¹, Yuya Kobayashi, PhD¹, Nila Patil, PhD¹,
Janita Thusberg, PhD¹, Marjorie Westbrook, PhD¹, The Invitae Clinical Genomics Group² and
Scott Topper, PhD, FACMG¹

Genet Med. 2017 May 11. [Epub ahead of print]

米国を中心に、複数の検査機関がデータ共有、解釈の統一化の努力を行っている

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE | Genetics in Medicine

Genet Med. 2017 Mar. 16. [Epub ahead of print]

Clinical laboratories collaborate to resolve differences in variant interpretations submitted to ClinVar

Steven M. Harrison, PhD^{1,2}, Jill S. Dolinsky, MS¹, Amy E. Knight Johnson, MS¹, Tina Pesaran, MA, MS¹, Danielle R. Azariti, MS¹, Sherri Bale, PhD³, Elizabeth C. Chao, MD^{1,6}, Soma Das, PhD⁴, Lisa Vincent, PhD⁵ and Heidi L. Rehm, PhD^{1,2,7,8}

Dolinsky JS, et al. J Clin Oncol. 2017; 35(11):1261-1262

VOLUME 35 • NUMBER 11 • APRIL 10, 2017

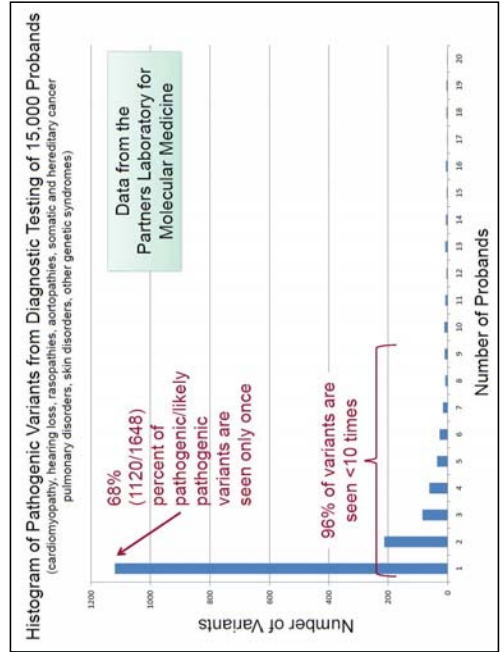
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY CORRESPONDENCE

Efforts Toward Consensus Variant Interpretation by Commercial Laboratories

cancer genes have been resolved between these laboratories, and the sharing of internal data, such as co-occurrence, cosegregation, internal frequency, and additional lines of evidence, have played a large role in attaining consensus classifications.¹¹

In Table 3 of the Balmana et al article, only laboratory 4 has a truly discordant classification on the basis of the authors' defini-

データ蓄積によるバリエーションの解釈決定は難しい 何度も見つかるバリエーションは少ない Rehm HL, et al. NEJM 2015



遺伝子バリエーションの病的意義の解釈の問題(補足)

- 過去に病的とされていたものが、病的意義なしとされるケースも
- 病的意義のないものは「多型」(通常、集団中1%以上の頻度)だと思われていたが、病的意義なしバリエーションの中は、頻度の低いもの(多型でないもの)も多いことがわかってきた
- 検査会社の病的意義解釈結果があっているとは限らず、他社が異なる解釈を提示する場合もある
- 米国では、検査機関に個人や家族の詳細な病歴情報も伝えて、検査機関で解釈してもらうことが一般的だが(それでも検査機関によって解釈が異なることもあるが)、日本では、検査機関がそこまで突っ込んだ解釈はしないことが一般的→各々の臨床現場で綿密な解釈が可能なのか？

Clin Var (米国NCBI)でのデータ共有の推進

世界中の検査機関がバリエーションとその解釈を登録
患者・家族の不利益を避けるため、検査機関間での解釈統一を目指す

Category	Count
Benign	325
Likely benign	760
VUS	861
Likely pathogenic	1863
Pathogenic	2341

Gene (s)	Condition(s)	Clinical significance (Last reviewed)
BRCA1	Breast-ovarian cancer, familial 1	Pathogenic (Oct 2, 2015)
BRCA1	Breast-ovarian cancer, familial 1	Pathogenic (Oct 2, 2015)
BRCA1	Breast-ovarian cancer, familial 1	Pathogenic

Clin Varを含む、ClinGenプロジェクト(米国)が進行中

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL REPORT

ClinGen — The Clinical Genome Resource

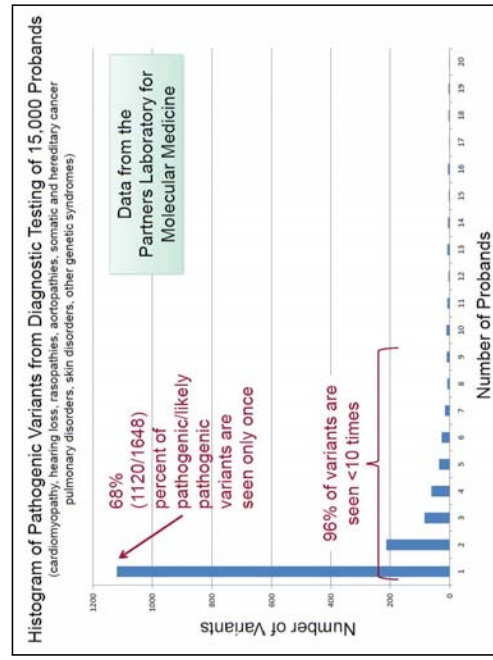
Heidi L. Rehm, Ph.D., Jonathan S. Berg, M.D., Ph.D., Lisa D. Brooks, Ph.D.,
 Carlos D. Bustamante, Ph.D., James P. Evans, M.D., Ph.D., Melissa J. Landrum, Ph.D.,
 David H. Ledbetter, Ph.D., Donna R. Maglott, Ph.D., Christa Lese Martin, Ph.D.,
 Robert L. Nussbaum, M.D., Sharon E. Plon, M.D., Ph.D., Erin M. Ramos, Ph.D.,
 Stephen T. Sherry, Ph.D., and Michael S. Watson, Ph.D., for ClinGen

Rehm HL, New Engl J Med 2015

313

データ蓄積によるバリアントの解釈決定は難しい 何度も見つかるバリアントは少ない

Rehm HL, et al. NEJM 2015



バリアントの病的意義の解釈の標準化は大きな課題 ~米国ClinGenプロジェクトの目指すゴール

- バリアントの解釈の標準化
- 中央データベースを通じたバリアントと症例データの共有化 (臨床・研究場面で)
- エビデンスに基づいた有識者による見解の統一
- 遺伝子情報の健康管理上の有用性(何らかのアクションがとれるか)を検討し、臨床ケアへつなげる
- バリアント解釈を円滑にするコンピューター学習アルゴリズムの開発



AACRのレビューより⑥ ~サーベイランスに関係した心理社会的な問題

- サーベイランス管理は、多職種、多診療科チームによって、決定、コーディネート管理されべき
- 心理的な事項にも配慮必要
- 医学的利益だけでなく心理的な負担にも配慮する
- がんに関連した心理的負担
- Scanxiety
- MRIにおける閉所恐怖症、麻酔や採血が怖いといった心理にも注意
- 十分な事前説明を！
- サーベイランスが、心理的支援となる(エンパワーメント感覚、自己コントロール感覚の向上につながる)場合もある
- 継続的管理により、医療チームと患者・家族間の信頼関係が築かれる
- 現在ががん治療中といった状況で他の腫瘍のサーベイランスをどうするかは、状況に応じて調整

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

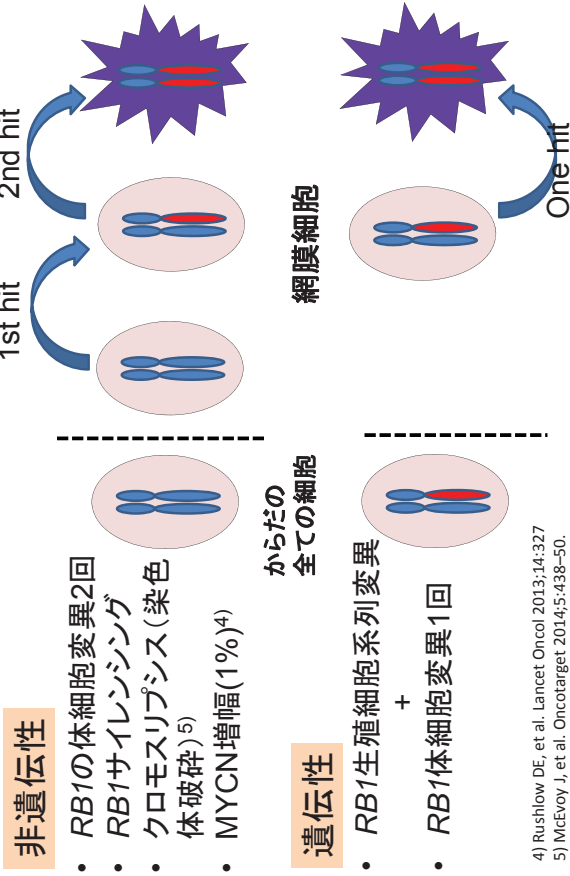
- ◆ 定義
 - 未分化の網膜細胞に由来する眼内悪性腫瘍
- ◆ 疫学
 - 小児がんの3%で、約15,000~20,000出生に1人(本邦では年間約70~80人)
 - USやヨーロッパでは年齢調整発症率は3~5人/100万人(5/100万・日本)²⁾
 - 2/3が2歳までに、95%が5歳までに発見される²⁾
 - 95%は眼球内に限局した状態で発見
 - 5年生存率95%以上
 - 眼球温存率:約50%、その50%で有力な視力が維持
- ◆ 初発症状
 - 白色瞳孔(70%)、斜視(13%)
- ◆ 遺伝子変異
 - RB1遺伝子(13q14.2)の変異
 - Two-hit theory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



非遺伝性

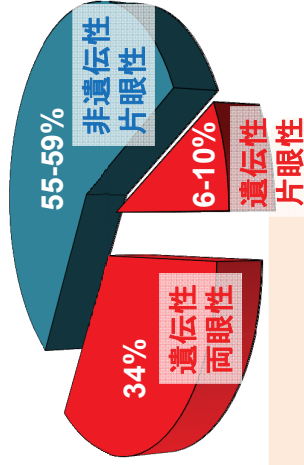
- RB1の体細胞変異2回
- RB1サイレンシング
- クロモソリプシス(染色体破砕)⁵⁾
- MYCN増幅(1%)⁴⁾

遺伝性

- RB1生殖細胞系列変異 +
- RB1体細胞変異1回

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

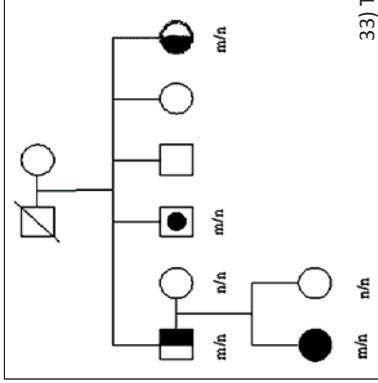
- 全体の約40%は遺伝性⁶⁾
- 両眼性のほぼ100%、片眼性の10~15%が遺伝性⁷⁾
- 遺伝性の場合には早く発症する傾向
- 浸透率(発症する確率)は90%以上
- 80%は新生突然変異(家族歴なし)⁶⁾

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

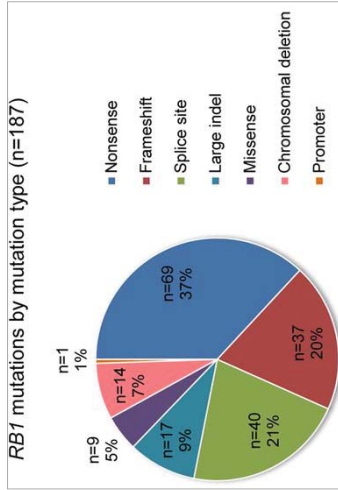
33) Taylor M, et al. Hum Mutat 2007;28:284-93.

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みられる
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	Other ^d		
			Sarcoma ^c	Melanoma	Epithelial cancer	
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			
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



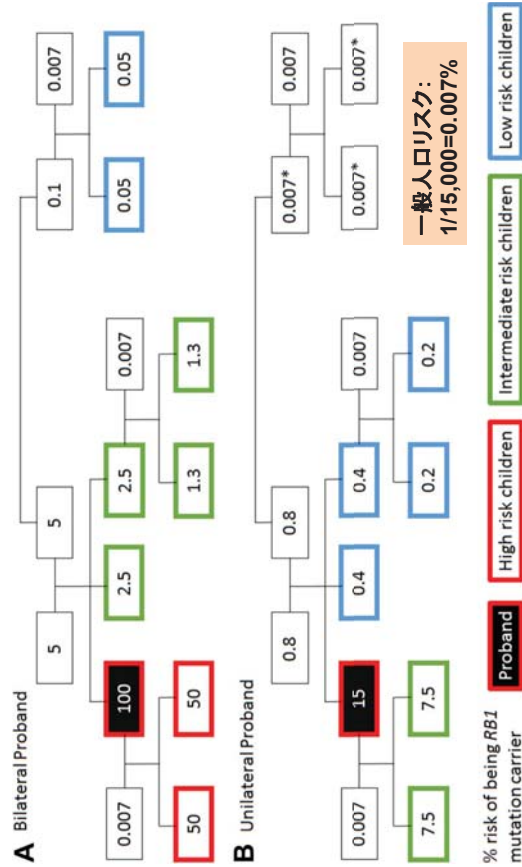
Screening Children at Risk for Retinoblastoma

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)

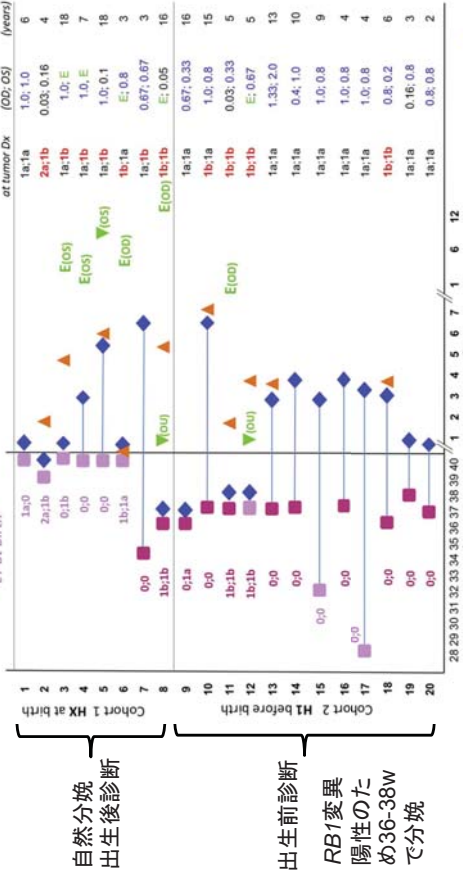
スクリーニング ガイドライン(図3)

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	24~36か月	36~48か月	48~60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	毎月	2か月ごと	3か月ごと	4~6か月ごと	6か月ごと
低	毎月	毎月	3か月ごと	4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



自然分娩
出生後診断

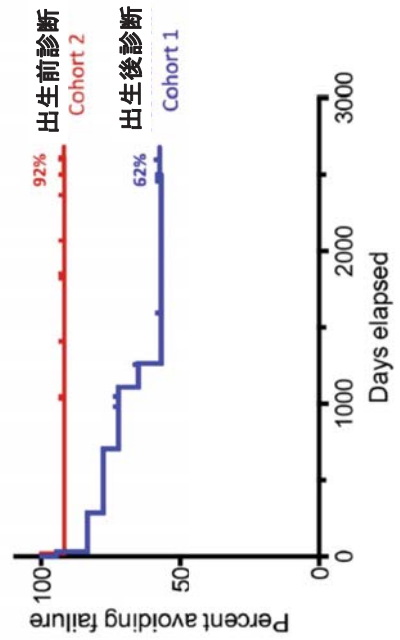
出生前診断

RB1変異
陽性のた
め36-38W
で分娩

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

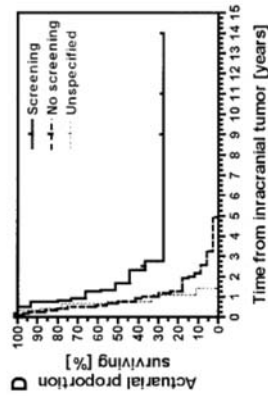
Prenatal detection of RB

Recommendation:

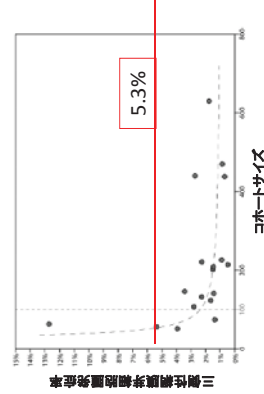
- 視力保持のための早期分娩の危険性と利益についてはさらなるデータが必要
- 出産可能となった成人RB経験者に対する遺伝カウンセリング 遺伝学的検査と眼科サーベイランスを適切な計画のもと迅速に遂行
- 生殖細胞系列のRB1変異が明らかかな胎児(含む50% at risk) 出生前サーベイランス:超音波検査 or MRI (34週~38週) 腫瘍発見 → 早期分娩を考慮:視力温存と産科的リスクを勧奨 腫瘍未発見/未サーベイランス → 出生後24時間以内に最初の眼科的検査を行う

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

Screening for trilateral RB in hereditary RB

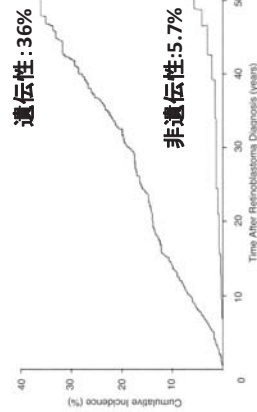
Recommendation:

- 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)

2次がん(Second Primary Cancer)

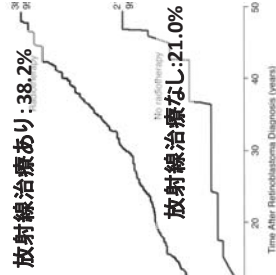
- 骨肉腫、軟部肉腫、鼻腔、目、眼窩の腫瘍のリスクがある^{19,21)}
- 皮膚がん、特に悪性黒色腫のリスクが増加する脳腫瘍も²¹⁾
- 2次がんの中央値年齢は15~17歳^{20,22)}
- 肺、膀胱の上皮性癌や乳がん、尿路系肉腫のリスク増加も報告されている^{23,24)}

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



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

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, Mastellaroli M, Cardinali IA, Zambaldi LG, Aguiar SS, et al. PLoS One 2015;10:e0140356.
- CDKN1C遺伝子のmutationのあるBeckwith-Biedeman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.

Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood

Achatz MI, Porter CC, Brugileres L, Druker H, Frebourg T, Foulkes WD, Kratz CP, Kuiper RP, Hansford JR, Hernandez HS, Nathanson KL, Kohlmann WK, Doros L, Onel K, Schneider KW, Scollon SR, Tabori U, Tomlinson GE, Evans DGR, Plon SE

Review担当 中島健, 中山佳子

NCCN Guidelines Version 1.2017 Table of Contents Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal

NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Panel Members
Summary of the Guidelines Updates

- High-Risk Colorectal Cancer Syndromes
 - Assessment for Hereditary Colorectal Cancer Syndrome (HRS-1)
 - Obtaining a Comprehensive Assessment for Hereditary Colorectal Cancer (HRS-A)
- Non-Polypoid Syndrome
 - Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) (LS-1)
 - Principles of IHC and MSI Testing for Lynch Syndrome (LS-A)
 - Cancer Risk Up to Age 70 Years in Individuals with Lynch Syndrome Compared to the General Population (LS-B)
- Polypoid Syndromes
 - APC and MUTYH Genetic Testing Criteria (APC/MUTYH-1)
 - Familial Adenomatous Polyposis/AFAP (FAP/AFAP-1)
 - Familial Adenomatous Polyposis (FAP-1)
 - Surgical Options for Treating the Colon and Rectum in Patients with FAP (FAP-A)
 - Attenuated Familial Adenomatous Polyposis (AFAP-1)
 - MUTYH-Associated Polyposis (MAP-1)
 - Peutz-Jeghers Syndrome (PJS-1)
 - Juvenile Polyposis Syndrome (JPS-1)
 - Serrated Polyposis Syndrome (SPS-1)
 - Colonic Adenomatous Polyposis of Unknown Etiology (CPUE-1)
 - Multi-Gene Testing (GENE-1)

Clinical Trials: NCCN believes that the best management for any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

To find clinical trials online at NCCN Member Institutions, [click here](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html).

NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise specified.

See [NCCN Categories of Evidence and Consensus](#).

分類はほぼ同じ

はじめに

The hereditary gastrointestinal cancer syndromes have traditionally been divided into **two** categories

- substantial number of gastrointestinal polyps [e.g., familial adenomatous polyposis (FAP)]
- those that predominantly present with a cancer phenotype and a smaller number of polyps (e.g., constitutional mismatch repair deficiency syndrome)

リンチ症候群は想定していない?

大腸癌研究会 家族性大腸癌委員会編 遺伝性大腸癌診療ガイドライン (GL)



- ✓ 2016年秋 改訂された
- ✓ 今回の熊本班では、FAPとLSに関しては、こちらとの整合性も確認が必要

FAP

Familial adenomatous polyposis

家族性腺腫性ポリポージス 家族性大腸腺腫症

小児慢性特定疾病に認定済み
第4次指定難病に申請中

<<<がんとの関連でこれまで認定されず

FAP

- 疾患概要
- ・APC遺伝子の生殖細胞系列変異に起因する常染色体優性遺伝性疾患
- ・UKIにおける有病率は1/9,000~18,000、(国内患者数は約7,000人?)
- ・若年(通常10歳代, 最年少8か月)から多数の大腸腺腫を認め、大腸がんのリスクが高い
- ・大腸全摘術を行なわないと平均39歳で大腸がんを合併する、稀に小児や思春期の大腸がん合併例もある
- ・小児期に十二指腸, 空腸, 胃のポリープを伴う
- ・十二指腸がん(乳頭部腫瘍を含む)は大腸がんに次いで頻度の多い消化管腫瘍



およそ10個以上のポリープ

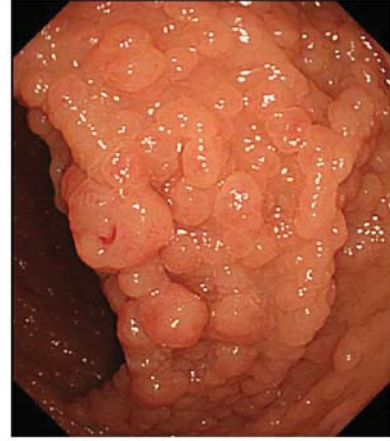
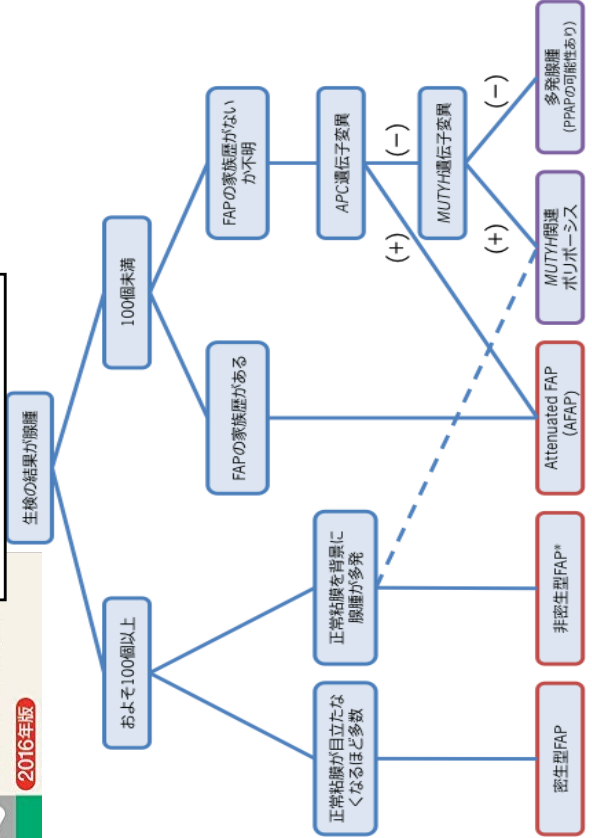


図3 密生型FAP

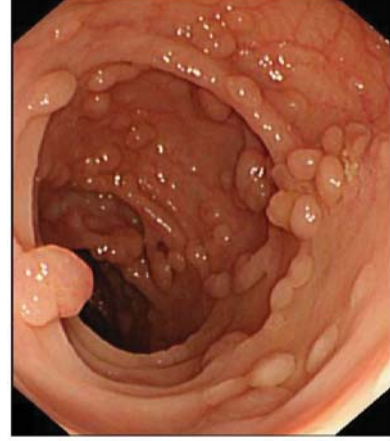


図4 非密生型FAP

もちろん迷う症例もあります



図5 胃底腺ポリポージス



図7 十二指腸乳頭部腺腫および十二指腸腺腫

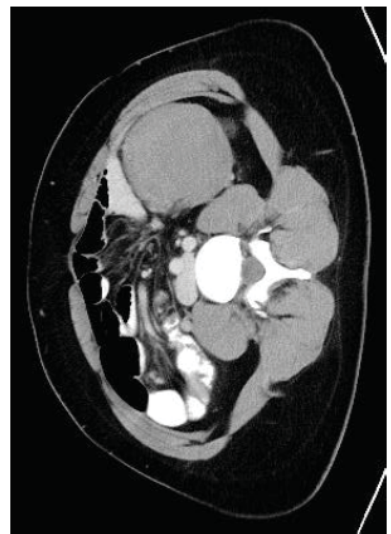


図8 腹腔内デスマイド腫瘍

FAP

■ 疾患概要

- ・良性腫瘍である腹腔**デスマイド**腫瘍は術後再発率が高く大腸がん
に次ぐ死因となっている
- ・孤発のデスマイド腫瘍では体細胞のCTNNB1変異を認めることが
多く、FAPに伴うデスマイド腫瘍との鑑別の参考になる
- ・小児期にnuchal type fibroma (うなじ[上背部を含む]の線維腫)
(Gardner-associated fibroma: GAF)を合併することがある
> **GAFを持つ小児はまず、APC遺伝子検査が勧められる。**

FAP

■ 疾患概要

- ・先天性**網膜色素上皮腫大**(congenital hypertrophy of
the retinal pigment epithelium: CHRPE)、過剰歯・埋没
歯、骨腫、皮膚嚢胞、軟部腫瘍の合併がある



図10 先天性網膜色素上皮肥大

■ 先天性網膜色素上皮肥大
Congenital hypertrophy of
the retinal pigment
epithelium: **CHRPE**

- 先天性網膜色素上皮肥大は網膜上の不連続平坦な色素性病変で、臨床症状はなく**治療の必要はない**。
- 視力に影響はなく、悪性化もしない。
- FAP患者の約80%に合併し、生下時より認めることから、小児などの**FAP補助診断に有用**である。

FAP

- 疾患概要
- FAPは3歳までに**肝芽腫**の合併が0.3～1.6%ある
- ✓ Aretz S, et al, Pediatr Blood Cancer 2006; 47:811-8.
- ✓ Giardiello FM, et al. J Pediatr 1991;119:766-8.
- 肝芽腫の10%にAPC変異を認め、またFAPの家族歴はないことも、腫瘍のCTNNB1の特にエクソン3の体細胞変異またはin-frame deletionsがAPC変異による肝芽腫との区別に役立つ



遺伝性大腸癌 診療ガイドライン

- FAPの小児の0.42～0.75%に肝芽腫が発生すると推定されている
 - 診断は腹部超音波など画像検査で行われ、**90%の患者でα-フェトプロテイン(AFP)高値**がみられる
- 159) Hughes LJ, Michels VV: Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. Am J Med Genet 1992; 43: 1023—1025

FAP

- 疾患概要
- 小児期の中枢神経系腫瘍(特にWNT髄芽腫)の合併がある(1%未満)
- 甲状腺乳頭がん(cribriform-morula variant型:**篩型亜型**)の生涯発症リスクは2～7%、20～30歳代女性に多い
- Gardner症候群はFAPに骨腫、軟部腫瘍(類上皮嚢胞、線維腫、デスマイド主要)を合併した病型
- Turcot症候群はFAPに中枢神経系腫瘍を合併した病型

FAP-genetics

- Classical FAPの90%に機能欠失型変異(ナンセンスまたはフレームシフト)が同定される
- FAP患者の75～80%は親からの遺伝である
- de novoのFAP患者の20%は体細胞モザイク変異による
- 1B promoter領域の変異が稀にある
- 本疾患が臨床的に疑われる症例のおよそ10%で遺伝子診断で変異を同定しないと推定される
- 本疾患が疑われる症例(網膜所見またはcribriform-morula variant型甲状腺乳頭がん)があり機能に影響するAPC変異のない症例を含む), では10歳代で大腸内視鏡検査の施行を検討する

FAP: genotype/phenotype correlations

- Classical FAPに比較して選発性に発症しポリポシスが軽症な attenuated FAP (AFAP) では APC 遺伝子のエクソン9, 5 または3'末端のバリエーションが報告されている
- デスマイド腫瘍は生殖細胞系列のCodon543-713, Codon1310-2011の変異で発症リスクが高い
- 肝芽腫の発症と関連する遺伝型の報告はない (No region in the APC gene specifically correlates with the development of hepatoblastoma in FAP families, as mutations throughout the gene have been described in these children)
- Genotypeによる管理指針は controversial である

FAP: Cancer screening/surveillance protocol

Syndrome	Tumor	Pediatric surveillance	Frequency (Starting age; Frequency)
FAP	Colorectal cancer	Flexible sigmoidoscopy or CS	10-15y; annually
	Upper GI cancer	EGD	20-25y;
	Papillary thyroid cancer	Palpitation (&US)	15-19y; annually
	Hepatoblastoma	US&serum AFP	Early infant-; every 4-6 months until 7y
	Desmoid tumor	Physical examination (abdominopelvic MRI*)	Following colectomy or other surgery; 1-3 years
Attenuated FAP	Medulloblastoma	Physical examination	Childhood; annually
	Colorectum	CS	15-19y; every 2-3 years until adenomas are detected, at which time frequency increased to annually

* ACGのGLでは定期的な画像検査を推奨していないが、当WSではデスマイド腫瘍の家族歴のある症例に、大腸全摘後は1-3年毎、その後5-10年毎のMRIを提案する

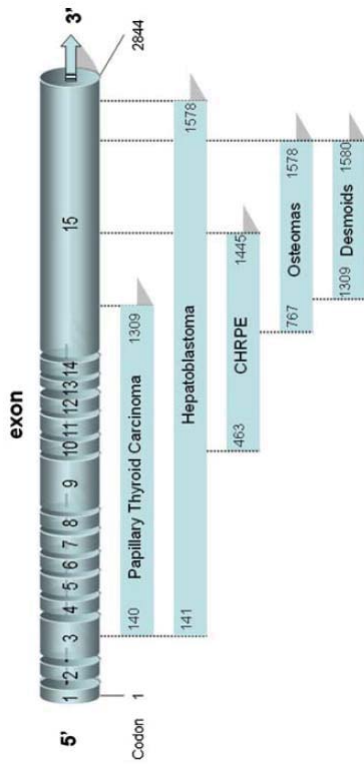


FIG. 1. Genotype-phenotype correlations of extra-intestinal familial adenomatous polyposis (FAP) manifestations according to the available literature. No genotype-phenotype correlations have been established for pancreatic carcinoma, brain tumors or adrenal gland adenomas. CHRPE congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium.

E. J. Groen et al. Annals of Surgical Oncology 15(9):2439-2450



表4 FAPに対する大腸切除後の残存直腸と主な随伴病変に対するサーベイランス

随伴病変	開始時期・方法
残存直腸腺腫	IPAA術後は、年1回の大腸内視鏡検査と腺腫の摘除あるいは焼灼。 IRA術後は、半年に1回 (年齢と腺腫密度に応じる)。
十二指腸腺腫・癌 (乳頭部含む)	大腸切除時あるいは20-25歳時のどちらか早い時期に、ベースラインの上部消化管内視鏡検査を行う。以降、腺腫の重症度に応じて定期的に繰り返す。
胃腺腫・癌	年1回 (または十二指腸の検査と同時) の上部消化管内視鏡検査
甲状腺癌 (女性)	年1回の甲状腺触診と超音波検査、10歳代後半から開始。
腹腔内デスマイド腫瘍	年1回の腹部触診。大腸切除後、特にデスマイド腫瘍の家族歴を有する場合は3年毎に腹部および骨盤のCTまたはMRI検査
脳腫瘍	年1回の診察。
空・回腸腺腫・癌	小腸の定期的な画像診断や小腸内視鏡検査は推奨されておらず、デスマイド腫瘍の画像検査 (CT/MRI) の際に可及的に観察。

大腸癌予防の外科治療オプション

- Total abdominal colectomy with endo ileorectal anastomosis (TAC/IRA)
- Total proctocolectomy with end ileostomy (TPC/EI)
- Total proctocolectomy with ileal puch-anal anastomosis(TPC/IPAA)

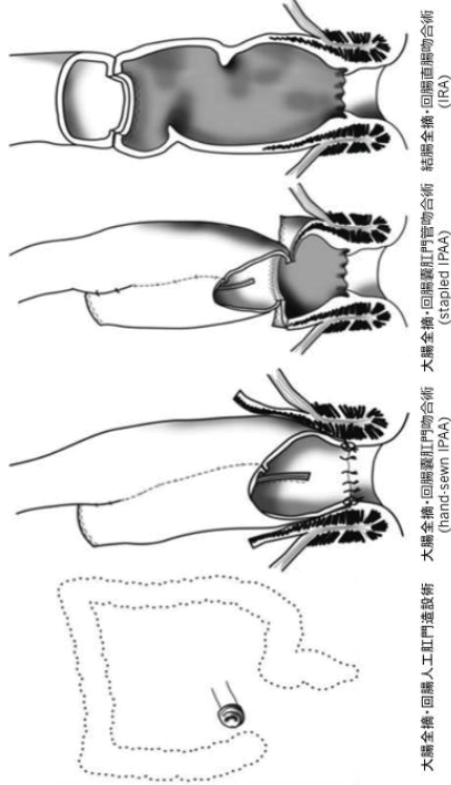
術式の選択は病態と患者の好みを考慮して決定する
 デスマイド腫瘍のハイリスク変異を有する症例は、手術の時期は遅く、
 一期的に行なうことが理想である

遺伝性大腸癌 診療ガイドライン

JSCCR Guidelines 2016
for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer

2016年版

Q05: FAPの大腸癌に対する予防的大腸切除が推奨される年齢は？
 大腸癌の有病率の点から、典型的FAPでは早ければ10歳代後期から、
 多くは20歳代に手術を受けることが推奨されている



FAP: chemoprevention

- 抗炎症薬や難消化性ゲンブンの研究があるが、発癌リスクを回避できるエビデンスは十分ではない

FAP: genetic counseling considerations

- FAPのリスクのある小児における遺伝子検査のタイミングは議論がある。
- 10歳になる前の遺伝子検査では以下を考慮する
 - ・診療に直接影響があるか(例: 肝芽腫のスクリーニング)
 - ・家族の希望
 - ・clinician practice

FAPと共に生きることが心理社会的影響が大きい

包括的な遺伝カウンセリングが重要

遺伝カウンセリングとメンタルヘルスカウンセラーの長期フォローが必要

CQ16: FAPの遺伝カウンセリングの注意点は？

推奨カテゴリー：B

FAP患者や未発症者を含む家族(血縁者)に対する遺伝カウンセリングの際には、FAPに関する情報提供、心理社会的支援を行う必要がある。

- ✓ FAPの血縁者に対する遺伝学的検査や診断的検査(下部消化管内視鏡検査)では、未成年者が対象となることが比較的多い。
- ✓ 未成年者に対するこれらの検査を実施する上では、代諾者からの同意だけでなく、被験者の理解度に応じた説明を行い、本人の了解(インフォームド・アセント)を得ることが望ましい。
- ✓ 血縁者に対する遺伝学的検査では、同胞内で異なる結果(変異保持者と変異を保持していない者)となる場合がある。
- ✓ 変異を受け継がなかったものが受け継いだものに対して「自分だけが助かってしまっただけ」など自責の念(survivor guilt)を抱くことがあり、遺伝カウンセリングでは、変異を受け継がなかった家族に対しても心のケアが必要になることがある。

MAP

MUTYH-associated polyposis

常染色体劣性遺伝
病態はattenuated FAP
FAP疑いでAPC遺伝子変異がない場合に考慮
消化管のサーベイランスは18歳から

コメント

今回は時間の関係で詳細なスライド無しでいかがでしょうか
予備スライドあり

PJS

Puetz-Jeghers syndrome

ポイツ・ジエガース症候群

第四次小児慢性特定疾病、指定難病に申請中

PJS

- 疾患概要
 - ・STK11遺伝子の変異による常染色体優性遺伝性疾患
 - ・国内推定患者数600~2,400人
 - ・消化管の過誤腫性ポリープと口唇・口腔粘膜などの色素斑を特徴とする
 - ・色素沈着は出生児から認め、年齢とともに薄くなる
 - ・消化管ポリープは小腸と大腸に好発し、出血、貧血、腹痛、腸重積の原因となる
 - ・腸重積を10歳までに15%、20歳までに50%に併発
 - ・消化管、臍臓、乳房、精巣、卵巣の悪性腫瘍を20歳までに1~2%、50歳までに30%、70歳までに80%の頻度で合併する

PJS

- 疾患概要
- ・比較的稀な悪性腫瘍として、女性におけるovarian sex cord tumors with annular tubules(SCTAT), mucinous tumors of the ovary, well-differentiated adenocarcinoma of the cervixがある
- ・SCTATは最年少で4歳の女児の報告がある
- ・男性では精巢のlarge-cell calcifying Sertoli cell tumors(LCCSCT)を両側に認めることがある
- ・小児期の性腺腫瘍は、性ホルモンを分泌すると思春期早発症や女性化乳房を伴うことがある

PJS

- 診断基準
 - 下記のいずれかを満たす
 - ・2個以上のPJS-typeのポリープ
 - ・PJS-typeのポリープがあり(個数関係なく)、近親者にPJSの家族歴を有する
 - ・近親者にPJSの家族歴を有し、粘膜に特徴的な色素斑を認める
 - ・PJS-typeのポリープがあり(個数関係なく)、特徴的な色素斑を認める
- 以下の疾患を鑑別する
若年性ポリーポシス症候群、hereditary mixed polyposis syndrome, PTEN hamartoma tumor syndrome, Carney complex

PJS-genetics

- 厳密に臨床診断で確定例とされた症例の90%にSTK11 (LKB1) 遺伝子の機能欠失型変異が同定される
- JPS患者の25%はde novo症例である

PJS: genotype/phenotype correlations

- 比較的症例数の多い研究ではgenotype/phenotype correlationsを認めないと結論されている

PJS: cancer screening protocol

- 消化管のサーベイランスは小児期には悪性腫瘍の合併は稀であることから、消化管の閉塞をきたしうるポリープの診断と治療が主な目的である
- 将来の発癌のリスクを考慮して、被曝を避けたプロトコルを推奨する

PJS: cancer screening protocol

Tumor risk	Pediatric surveillance	Frequency (Age, Frequency)
Stomach/duodenum	EGD	8y*; every 3 years if polyps are found
Small bowel	Small bowel capsule endoscopy (SBCE)	8y*; every 2-3 years
Colorectum	CS	8y* ; every 2-3 years
Ovary/cervix#	Physical examination	Childhood; annually
Testes	Physical examination	Childhood; annually

* 8歳でサーベイランス開始、症状がある場合にはその時点で速やかに開始する、4～5歳で腸重積の予防としてサーベイランスを推奨する意見もある
#成人では25歳から乳がんと卵巣・子宮頸がん、30歳から肺がん検診を行なう

サーベイランスの考慮事項



- 大多数の症例はSTK11(LKB1)遺伝子の変異が原因で発症する。臨床遺伝学的検査が利用可能である。
- 専門チームへの紹介が推奨され、臨床試験への参加が特に奨励される。(@USA)
- 症状がまだ発現していない場合は、PJS-2に示した年齢前後でサーベイランスを開始し、すべての初期症状を徹底的に評価すべきである。
- 発癌リスクのある各臓器のサーベイランスガイドラインは暫定的なものではあるが、PJSには癌のリスクがあり、また遺伝学的検査も利用できるという観点から考慮してもよい。PJS における様々なスクリーニング方法の有効性に関するデータは限られている。

Peutz-Jeghers-Syndrome & Cancer

RR all cancer = 15.2 (n = 210 patients)

- Esophagus = 57
- Stomach = 213
- Small intestine = 520
- Colon = 84
- Pancreas = 132
- Lung = 17
- Brest = 15.2
- Uterus = 16
- Ovary = 27
- No significant increase in testicular or cervical cancer

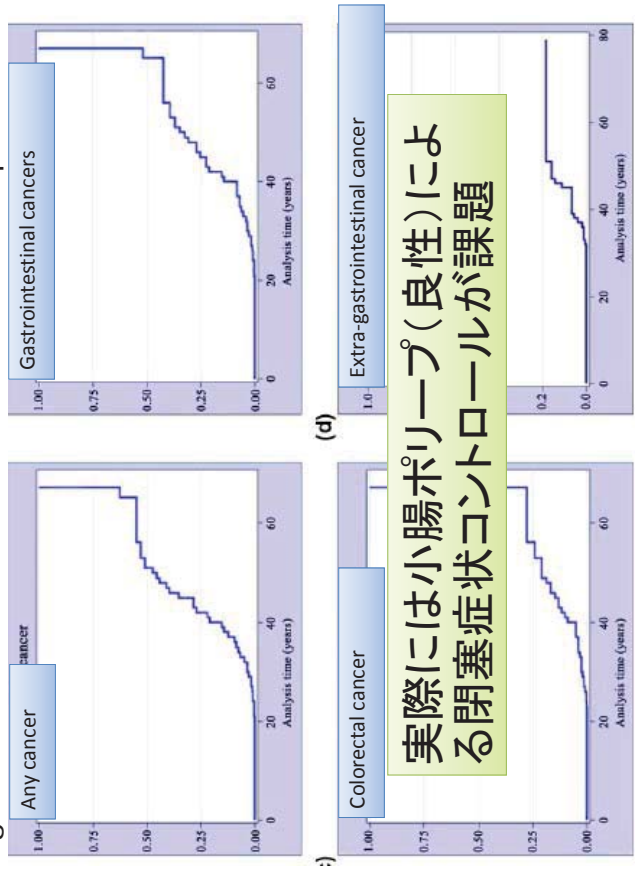
Giardiello et al, Gastroenterology 119:1447-53,2000

ポイツ・ジェガース症候群：発癌リスクおよびサーベイランスガイドライン

部位	%生涯リスク	スクリーニングの方法と間隔	開始年齢 (歳)
乳房	45~50%	マンモグラフィおよび乳房 MRI を年 1 回 ^c ・ 乳房検診を 6 カ月毎	約 25 歳
結腸	39%	・ 大腸内視鏡検査を 2~3 年毎	10 代後半
胃	29%	・ 上部消化管内視鏡検査を 2~3 年毎	10 代後半
小腸	13%	・ 小腸画像検査 (CT または MRI 腸管造影を 8~10 歳から開始し、18 歳までは所見に応じた実施間隔でフォローアップし、それ以降は 2~3 年毎 [個別化してよい] または症状発現時に実施する)	約 8-10 歳!
膵臓	11~36%	・ 磁気共鳴胆膵管造影法および/または超音波内視鏡検査を 1~2 年毎	約 30~35 歳
卵巣 ^c 子宮頸部 子宮	18~21% 10% 9%	・ 内診および Pap スマアを年 1 回 ・ 経膈超音波を考慮	約 18~20 歳
精巣		・ 年 1 回の精巣検査および女性化の経過観察	約 10 歳
肺	15~17%	・ 症状および禁煙について教育する。 ・ 具体的な推奨事項は作成されていない。	

日本であれば現在なら小腸カプセルでスクリーニング、治療はダブルバルーン内視鏡

Figure 2. The cumulative cancer risks for PJS patients...



Original Article

Tumor Biology
June 2017: 1-7
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1010428317705131
journals.sagepub.com/home/tub
SAGE

Cancer risk in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases

Hong-Yu Chen¹, Xiao-Wei Jin¹, Bai-Rong Li¹, Ming Zhu¹, Jing Li¹, Gao-Ping Mao¹, Ya-Fei Zhang^{1,2} and Shou-Bin Ning¹

各種がんの罹患率のデータ報告

CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES

PJS: genetic counseling considerations

- 色素斑は年齢とともに目立たなくなすることを説明する
- 発癌に関連する遺伝子変異が明らかになるまでは、すべての PJS 患者をハイリスク症例と考え、サーベイランスを行なうことを推奨する

JPS

Juvenile polyposis syndrome

若年性ポリポシス

第四次小児慢性特定疾病，指定難病に申請中

- 疾患概要
- ・BMPR1AもしくはSMAD4遺伝子などの変異による常染色体優性遺伝性疾患
- ・過誤腫性ポリープである若年性ポリープが多発する常染色体優性遺伝性疾患
- ・国内推定患者数80～1,200人前後と推定
- ・小児期に血便，貧血，腹痛，腸重積で発症
- ・30%の症例に心臓もしくは中枢神経の血管性病変を合併する
- ・単発の若年性ポリープは癌化とは関係しない。一方，JPSでは大腸がんの生涯発症リスクは相対危険度34倍，39%と高率である。
- ・胃のポリープがある症例では，胃がんの発症を21%に認める

JPS

JPS

- 診断基準
- 下記のいずれかを満たす
- ・大腸に5個以上の若年性ポリープ（年齢ではなく組織型）
- ・大腸以外の消化管に若年性ポリープが多発する
- ・大腸に若年性ポリープがあり（個数関係なく），JPSの家族歴がある

JPS: genetics

- 本症ではBMPR1Aの変異を20%，SMAD4の変異を40%に認める
- JPS患者の25%はde novo症例である
- 家族歴のない症例では上記遺伝子の変異をしばしば認めない

JPS: genotype/phenotype correlations

- SMAD4変異ではhereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), 血管系の異常, 粘膜の毛細血管拡張, 脳・消化管・肺・肝臓の動静脈奇形を合併する

JPS: cancer screening protocol

- 5mm以上のポリープは内視鏡的に切除し, 発癌の予防ならびに腸重積を予防する
- 年に1回は診察, 血液検査を行なう

Tumor risk	Pediatric surveillance	Frequency (Age,;Frequency)
Colorectum	CS	12-15 y; every 1-3 years
Stomach	EGD	15 y; every 1-2 years
Small bowel	SBCE	15 y; every 1-2 years

* 症状(血便, 貧血, 腸重積など)があればさらに低年齢でもサーベイランスを開始する

Hepatoblastoma/other liver malignancies

- Hepatoblastomaの80%は基礎疾患のない孤発例で, 残りの20%は下記に代表される基礎疾患を有する
 - Beckwith-Wiedemann syndrome(BWS)
 - Simpson-Golabi-Behmel syndrome
 - Sotos syndrome
 - FAP
 - 18 trisomy
- 代謝性疾患のうち肝障害をきたすチロシン血症1型, フマリルアセト酢酸水酸化酵素欠損症, 糖原病では hepatocellular carcinoma, 稀にhepatoblastomaを合併する

まとめ

- FAP は大腸癌研究会 遺伝性大腸癌診療ガイドラインとの整合性を確認する.
- PJS, JPIはCCRを基準にし, 新しいエビデンスを入れる必要があるか. >>内視鏡検査へのハードルが低い本邦で, 独自のエビデンスがあるか. >カプセルは施行し易い

予備スライド

Table 1. Cancer surveillance recommendations in the pediatric age range

Syndrome	Gene	Inheritance pattern	Tumor risk	Pediatric surveillance	Frequency (Age, Frequency)
FAP	APC	AD	Colorectum Thyroid Liver hepatoblastoma Desmoid Medulloblastoma	CS* Palpitation US&serum AFP PS&MRI PS	10-15 y; annually 15-19 y; annually Early infant-; 4-6 months until 7y Following colectomy or other surgery; 1-3 years Childhood; annually
Attenuated FAP			Colorectum	CS	15-19 y; every 3 years to annually
MUTYH-associated polyposis	MUTYH	AR	Colorectum Gastric/duodenum	CS EGD	18y; every 2 years 20-25y; every 1-5 years

MAP

MAP: Cancer screening/surveillance protocol

Syndrome	Gene	Inheritance pattern	Tumor risk	Pediatric surveillance	Frequency (Age, Frequency)
MUTYH-associated polyposis	MUTYH	AR	Colorectum Gastric/duodenum	CS EGD	18 y; every 2 years 25-30y; every 1-5 years

- 疾患概要
- ・MUTYH遺伝子の生殖細胞系列変異に起因する常染色体劣性遺伝性疾患
- ・塩基除去修復遺伝子であるMUTYHの両アレル変異
- ・大腸に10~100個の腺腫を認めるattenuated FAPの病型を示し、生涯の大腸がんのリスク60%
- ・十二指腸の腺腫やがんの合併が5%未満
- ・60歳までに10個以上の大腸腺腫を認める症例、臨床的にFAPが疑われるがAPC遺伝子変異が明らかでない症例が遺伝子検査の対象
- ・数例の症例報告を除き小児期の大腸がんの発症は稀
- ・消化管の悪性腫瘍のサーベイランスは18歳過ぎてから

「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

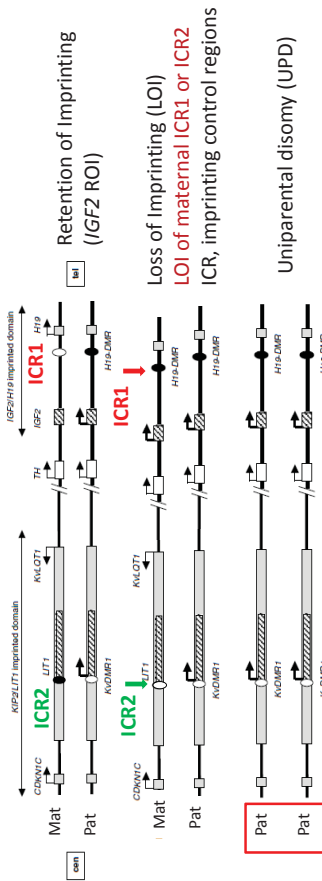
18 trisomy：胎児の顔は小顎症、耳介奇形、後頭部突出など特徴的な顔貌、短い首、胸骨が小さいなど発育不全あり。90%の胎児は先天性心疾患を合併

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のスパライトサイト変異

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



% Individuals with Wilms tumor in each genetic subgroup

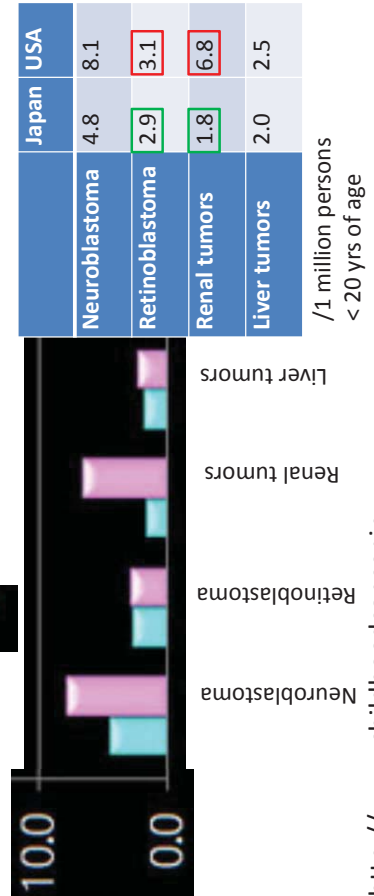
Alteration type	North American and European ^a	Japanese
KvDMRT LOM (Loss of methyle (ICR2))	44% (164/375)	0.2%
H19-DMR hypermethylation (ICR1)	9% (40/428)	24%
patUPD	16% (69/428)	7.9%
CDKN1C mutation	5% (24/531)	1.4%
Chromosome abnormality	2% (2/97)	9% (4/47)
H19-DMR microdeletion	25% (71/278)	4.1%
Unknown	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

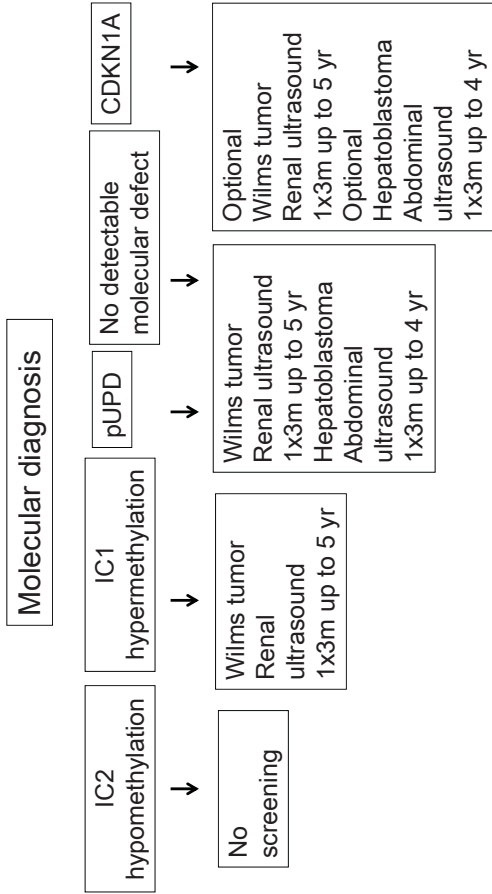
USA: SEER 2007-2011



<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

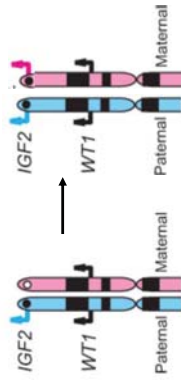
合計	変異型 WT1	野生型 WT1	IGF2 ROI	IGF2 UPD	IGF2 LOI
A. 日本 (Kaneko et al, 2015)	25 (81%)	6 (19%) (10腫瘍)	(4)	(3)	(3)
B. イギリス (Scott et al, 2012)	4 (36%)	7 (64%)	0	1	6
C. アメリカ (Huff, 1988)	4 (27%)	11 (73%)	N.E.	N.E.	N.E.
D. オーストラリア (Hu et al, 2013)	3 (38%)	5 (62%)	N.E.	N.E.	N.E.

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/5222fs299X	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

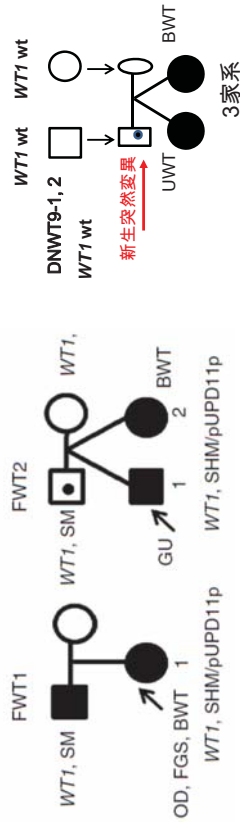
Kaneko et al. BJC 2015

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胚細胞変異があるもので、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。

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 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

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

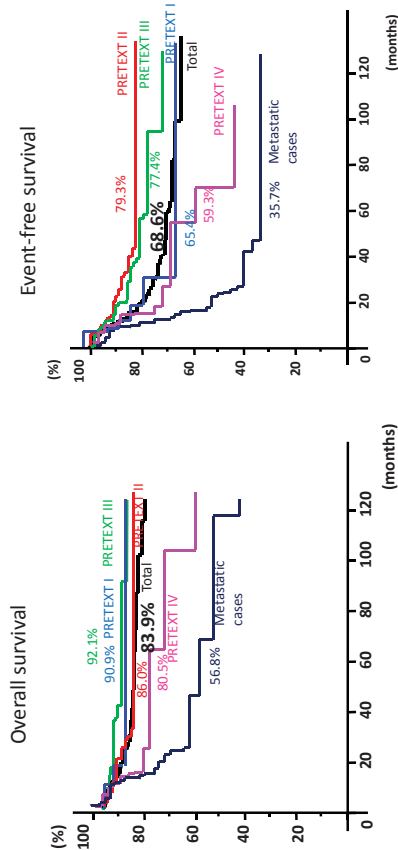
1. Meyers R, Aronson D, Von Schweinitz D, et al. Pediatric liver tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. pp 838–860.

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.

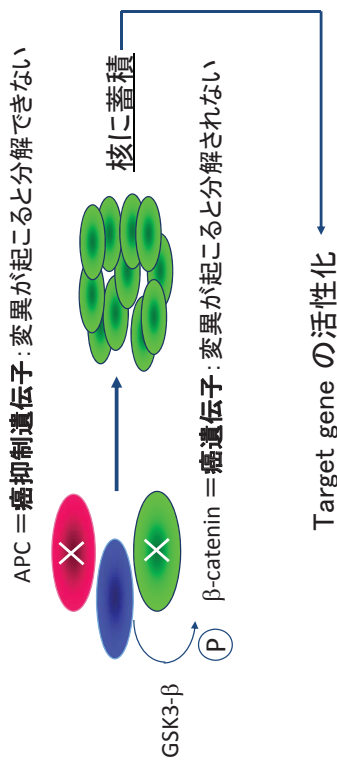
PRETEXT classification



早期発見は有用である

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。



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

- 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

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家系のこ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

小児MEN/HPT-JTの臨床像・遺伝学・サーベイランス

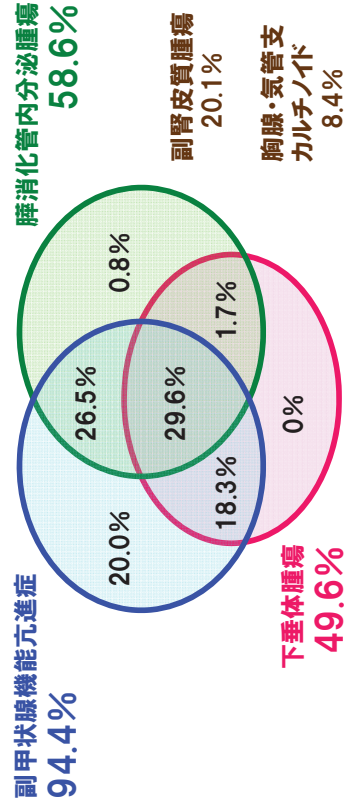
- **CCR PEDIATRIC ONCOLOGY SERIES**
- Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood
- **Clin Cancer Res; 23(13) July 1, 2017**

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

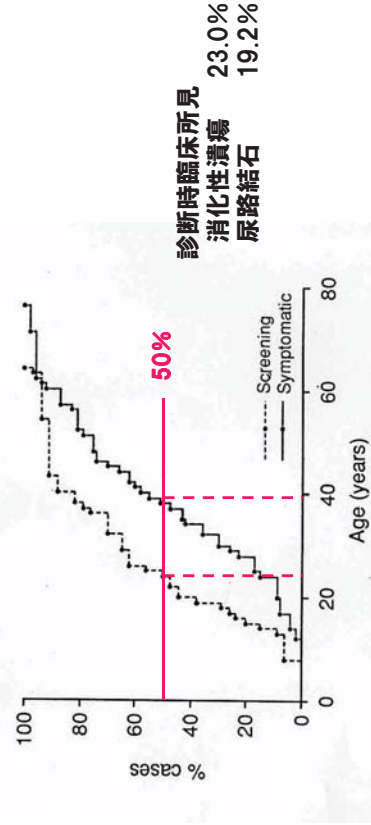
MEN1の診断基準

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

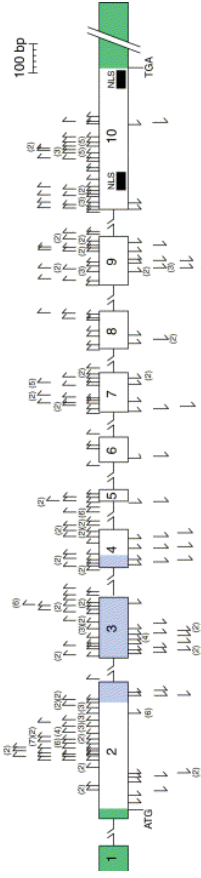
MEN1：副甲状腺機能亢進症



日本人データ

発症者診断時年齢 46.8 ± 13.1 歳 (中央値 48 歳)
親族診断時年齢 39.8 ± 14.6 歳 (中央値 37 歳)

MEN1遺伝子



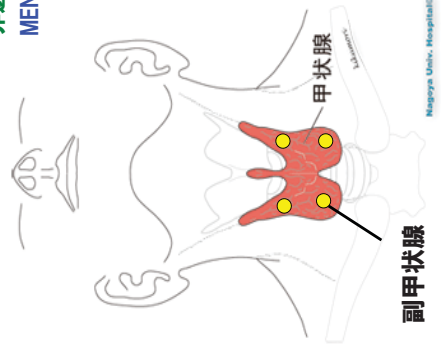
- 11番染色体長腕(11q13)に局在
- 610アミノ酸の核蛋白 menin をコード
- 既知の蛋白との構造的相同性はない
- Genotype-phenotype correlationはない
- 家族例では90%以上に変異が同定される

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

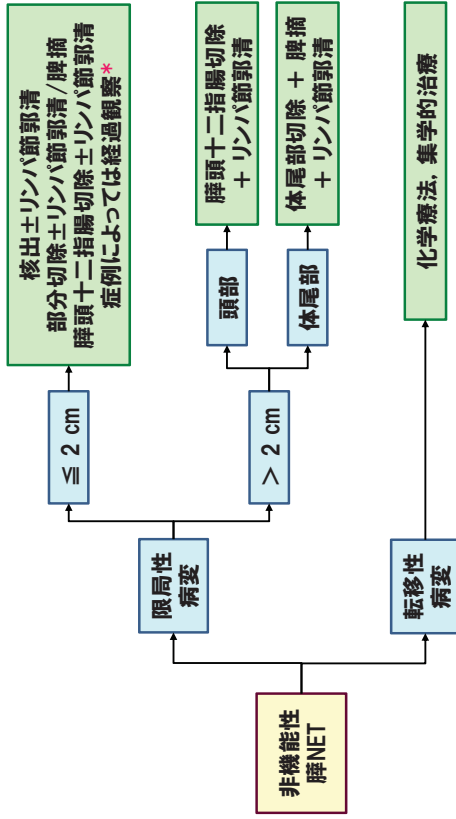


MEN1の死因：主たる要因は膵NET

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

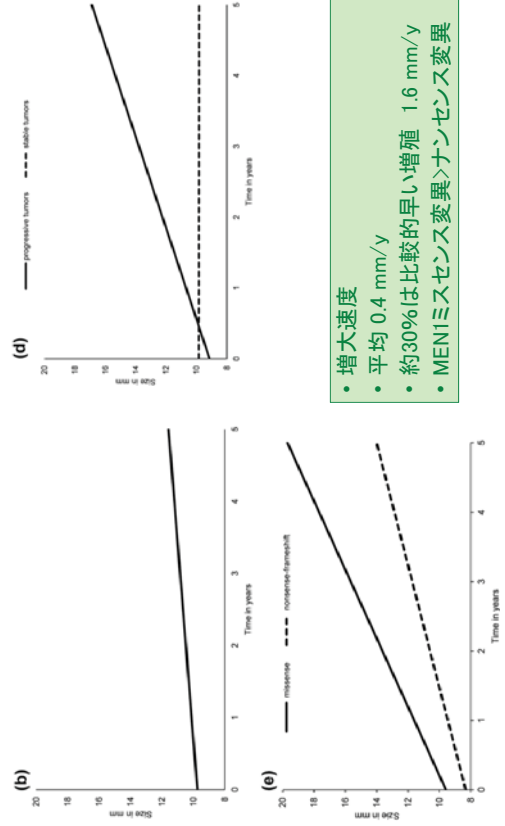


*: 腫瘍径 ≤ 1cm, 偶発の発見, 手術リスク, 腫瘍局在, 臨床症状から判断.

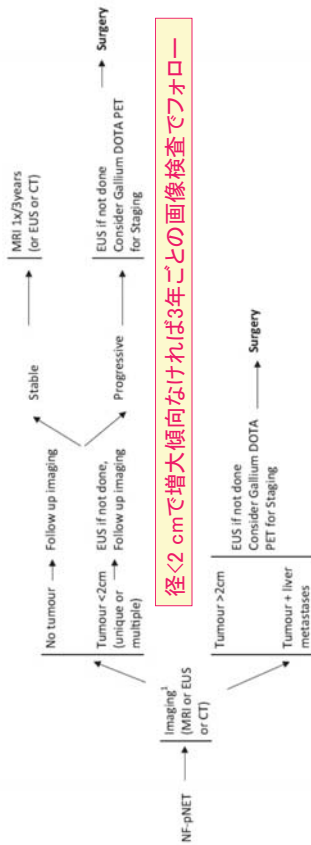
MEN1-膵NETの治療方針 NCCN guideline Ver.2 2017

- 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



非機能性膵消化管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)²
- ¹We 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.
²see 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
 - 膵消化管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

膵消化管

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)

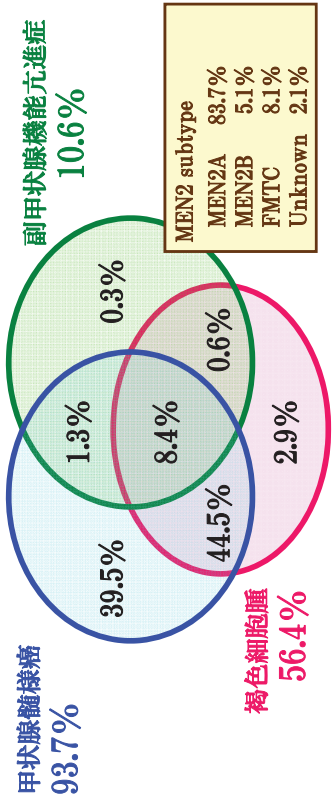
術後 機能性腫瘍の場合、当該ホルモンを術後3年までは6か月ごと、その後は年1回

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

MEN2:3主要病変の頻度



診断時年齢

Subtype	発端者 (range)	血縁者 (range)	Median Age (yr)
MEN2A	47.7 ± 15.6 yr	24.8 ± 12.8 yr	50 yr
MEN2B	18-86 yr	11-56 yr	30 yr
FMTC	24.8 ± 18.3 yr	25-69 yr	54 yr
Unknown	24.8 ± 12.8 yr	6-77 yr	38 yr

MEN2の診断基準

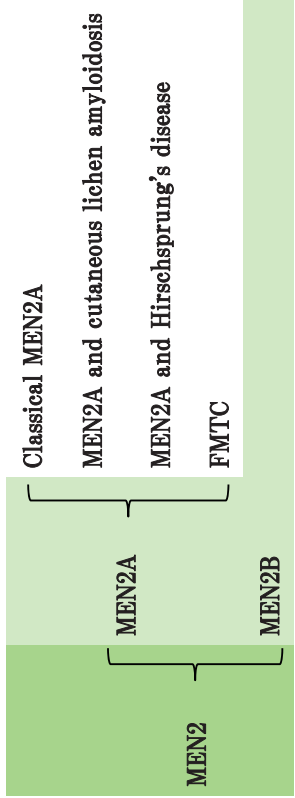
- 以下のうちいずれかを満たすものをMEN2 (MEN2AまたはMEN2B)と診断する。
 - (複数腫瘍) 甲状腺腫瘍と褐色細胞腫を有する。
 - (家族歴) 上記2病変のいずれかを有し、一度近親者にMEN2と診断された者がいる。
 - (遺伝子) 上記2病変のいずれかを有し、RET遺伝子の病原性変異が確認されている。
- 以下を満たすものをFMTCと診断する。
 - 家系内に甲状腺腫瘍を有し、かつ甲状腺腫瘍以外のMEN2関連病変を有さない患者が複数いる。

注: 1) 名の患者の臨床像をもとにFMTCの診断はできない。MEN2Aにおける甲状腺腫瘍以外の病変の浸透率が100%ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2AとFMTCの厳密な区別は不可能である。MEN2Bは身体的な特徴からMEN2AやFMTCと区別できる。

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」

MEN2:病型分類

- これまではMEN2A, MEN2B, FMTCの3亜型
- FMTCを独立した亜型として扱おうのをやめた



FMTCの定義

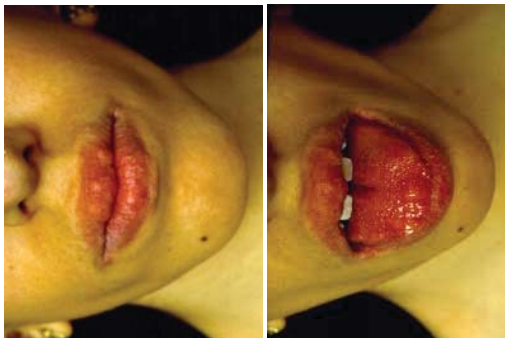
- RET変異を伴い、MTCを認めるがPHEOもPHPTも認めない家系
- RET変異を伴い、MTCの家族歴がなくPHEOもPHPTも発症していないMTC孤発例

甲状腺腫瘍がんにおけるRET遺伝子の検査について



図1 多発性内分泌腫瘍症2型 (MEN2) のタイプ別に見られる主要病変と発症部位

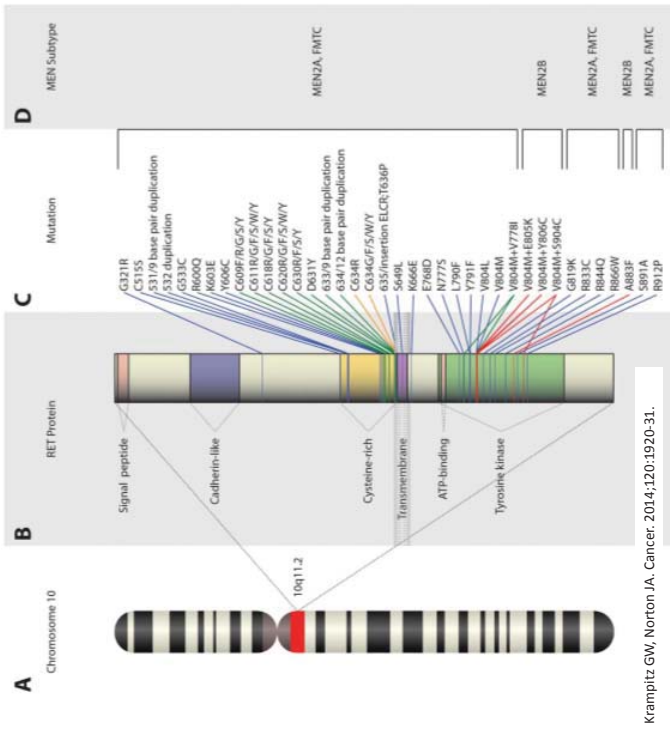
MEN2Bの粘膜炎神経腫



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



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



Krampitz GW, Norton JA. Cancer. 2014;120:1920-31.

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

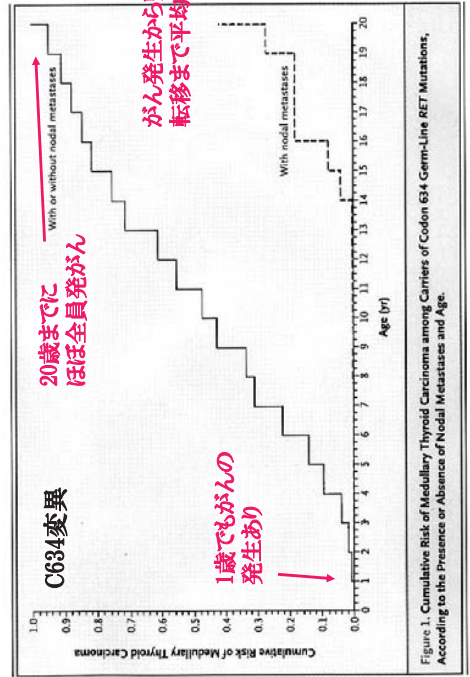
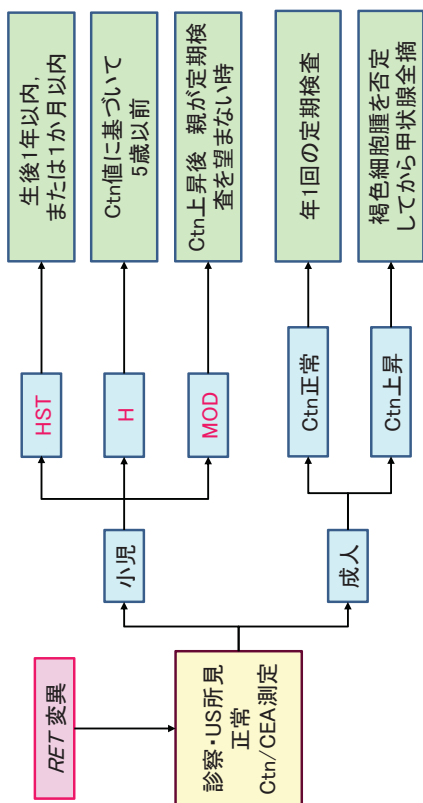


Figure 1. Cumulative Risk of Medullary Thyroid Carcinoma among Carriers of Codon 634 RET Mutations, According to the Presence or Absence of Nodal Metastases and Age.

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

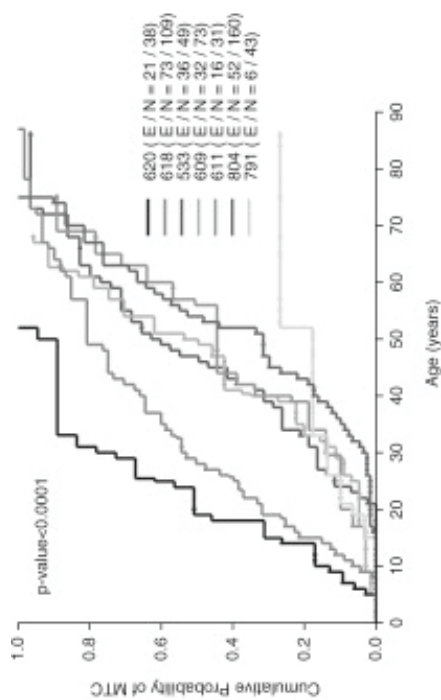
術後は生涯甲状腺ホルモン剤の内服が必要
いざれにしても通院はずっと必要
手術に伴うリスク

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	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

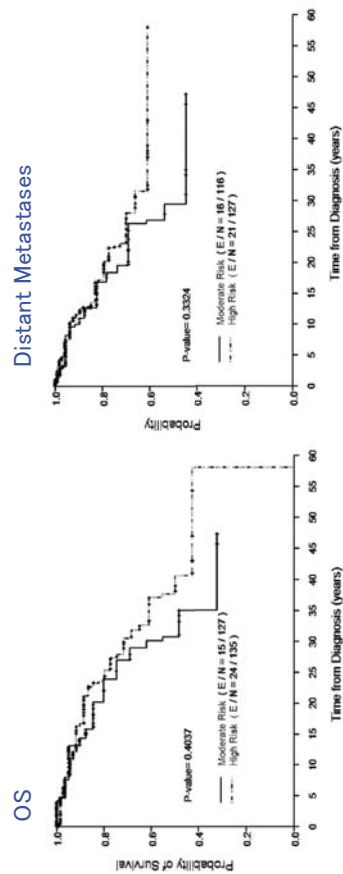
全例再発はない

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)	(38,33), MDAACC
618	14	19 (9-49)	33	3 (1-18)	N0 (n=11) N1 (n=2) ^b NX (n=1)	(38,29,45,48), MDAACC
620	1	30 (n/a)	100	12 ^b	N0	MDACC
804	11	44 (26-63)	64	2 (1.5-9)	N0 (n=8) NX (n=3)	(22,26,33,37), MDAACC

^aLymph node metastases measured < 2 mm.

^bCytic.

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

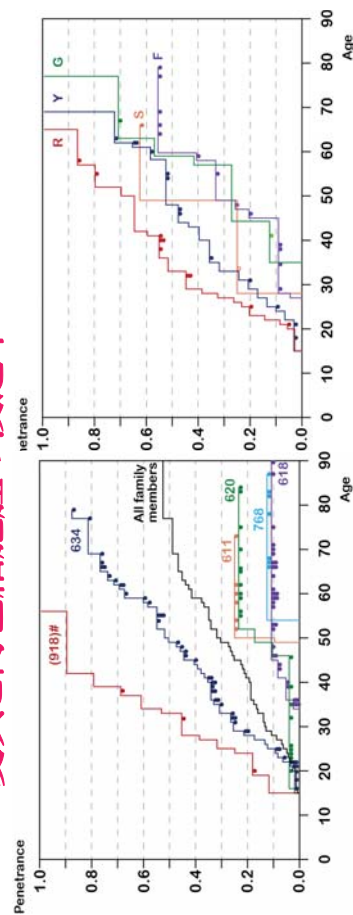


Figure 1

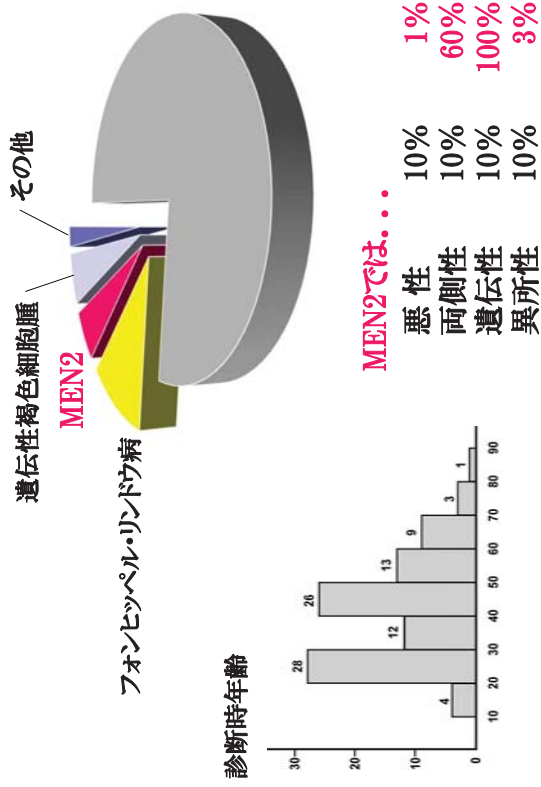
Figure 2

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

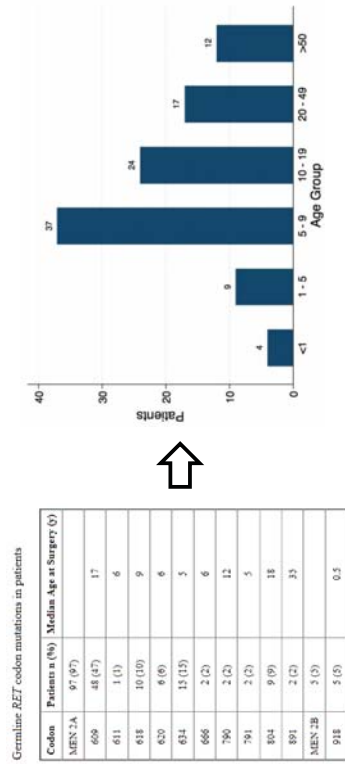
褐色細胞腫は25%が遺伝性



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
 - サーベイランス開始は
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

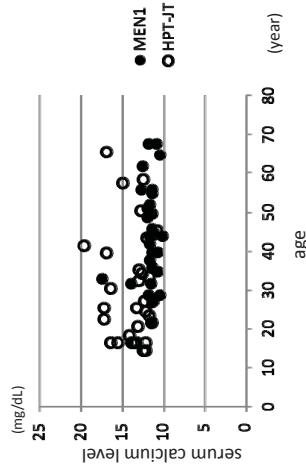
副甲状腺は通常単腺の腺腫 (>70%), 一部は副甲状腺癌 (15%)
上・下顎骨の骨線維腫 (25-50%)
他に腎嚢胞・腎過誤腫, まれに腎Wilms腫瘍 (20%)
良性・悪性の子宮腫瘍 (75%)

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%で病原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

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sano H, Goto R, <u>Hamashima C</u>	Does lack of resources impair access to breast and cervical cancer screening in Japan?	PLoS ONE	12(7)	e0180819 doi: 10.1371/journal.pone.0180819.	2017
<u>Hamashima C</u> , Narisawa R, Ogoishi K, Kato T, Fujita K	Optimal interval of endoscopic screening based on stage distributions of detected gastric cancers	BMC Cancer.	17	740 doi: 10.1186/s12885-017-3710-x	2017
<u>Hamashima C</u> , Sano H	Association between age factors and strategies for promoting participation in gastric and colorectal cancer screenings	BMC Cancer	18	345 doi: 10.1186/s12885-018-4244-6	2017
<u>Hamashima C</u>	Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan	Jpn J Clin Oncol	48(3)	278-286 doi: 10.1093/jjco/hyx190.	2018
Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, Hoshi K, <u>Hamashima C</u>	Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese woman: A systematic review and meta-analysis	Cancer Sci.	109(4)	934-943 doi: 10.1111/cas.13549	2018