

Well-differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumor in a Patient With Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome (FAMMM)

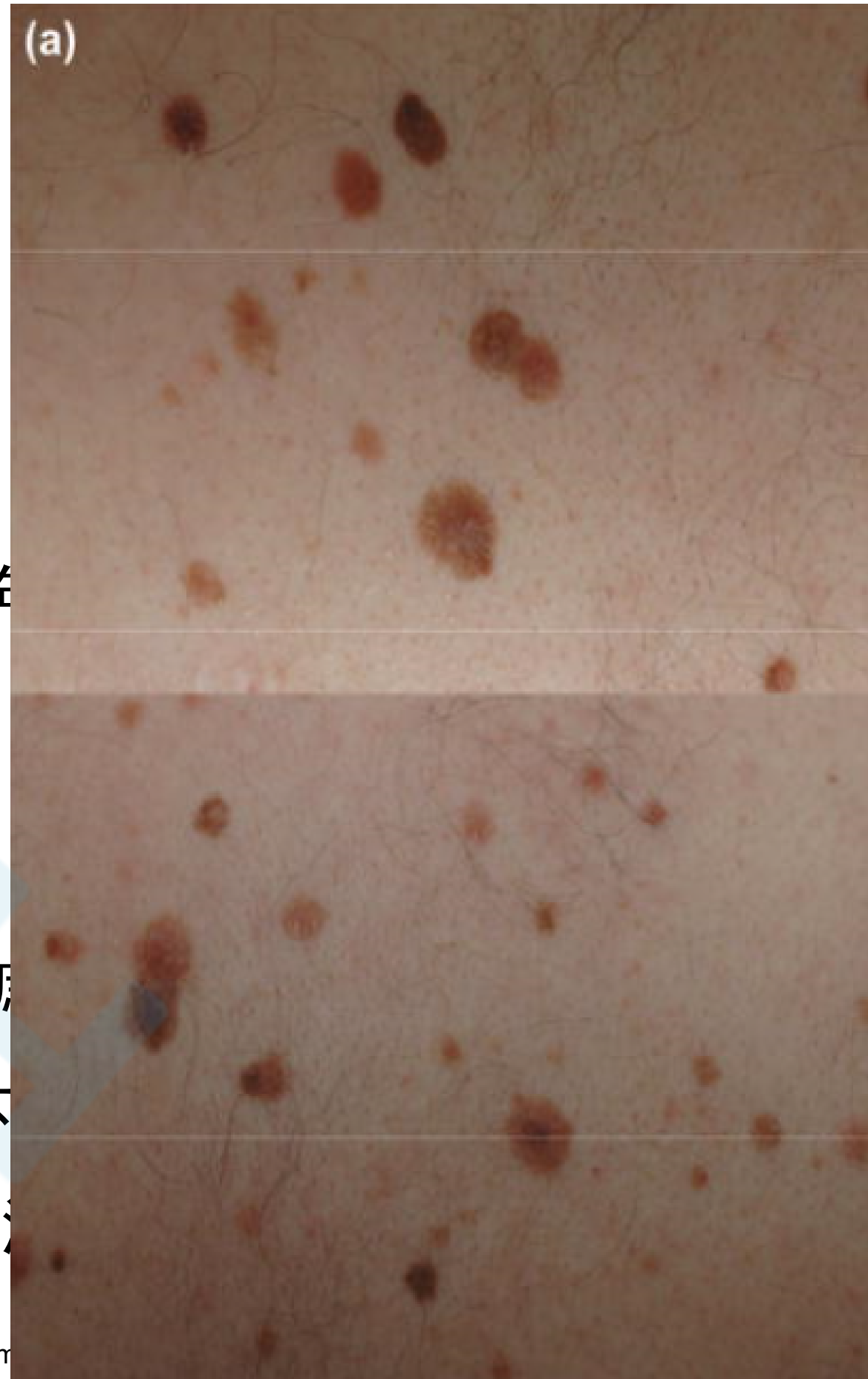
Michaël Noë, MD,† Wenzel M. Hackeng, MD,* Wendy W.J. de Leng, PhD,*
Menno Vergeer, MD, PhD,‡ Frank P. Vleggaar, MD, PhD,§ Folkert H.M. Morsink, BA,*
Laura D. Wood, MD, PhD,† Ralph H. Hruban, MD,† G. Johan A. Offerhaus, MD, PhD,*†
and Lodewijk A.A. Brosens, MD, PhD**

汇报人：付欣

背景知识：FAMMM

FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
多发性痣黑色素瘤综合征)：

- ◆ 是一种常染色体显性遗传性疾病，由Norris于1820年
- ◆ 诊断标准（满足所有条件）：
 - ◆ 在一个或多个一级或二级亲属中发生黑色素瘤；
 - ◆ 痣的总体数量较多（常>50个），多发性非典型痣
 - ◆ 痣存在特定的组织学特征（如：不对称，表皮下
形或上皮样黑色素细胞增生、真皮内淋巴细胞浸



◆1991年，Lynch和Fusaro描述了FAMMM与胰腺癌之间的关系
（FAMMM患者一生中患胰腺癌的风险约15%–20%。），并描述其与
P16基因（后来称之为CDKN2A）的突变有关。



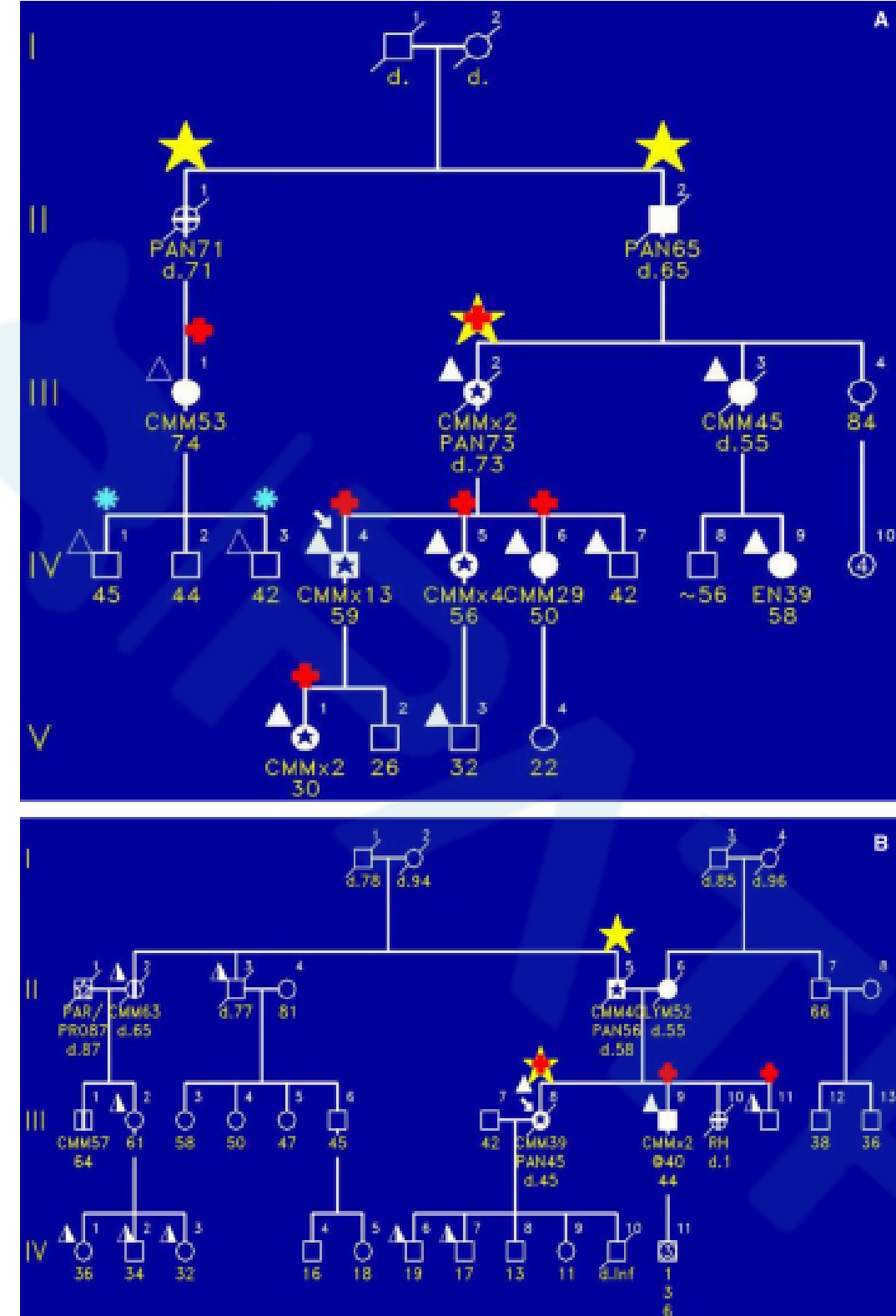


Fig. 1 Pedigrees of FAMMM syndrome families. ★ Pancreatic cancer. △ Atypical nevi. ▲ Histologically atypical nevi. ▴ Normal nevi. + Tested positive for *CDKN2A* mutation. ⬡ Tested negative for *CDKN2A* mutation. ⬢ Individuals with

multiple cancers. CMM cutaneous malignant melanoma, PAN pancreatic cancer, PAR parotid cancer, PRO prostate cancer, RH rhabdomyosarcoma, EN endometrial cancer, d. died [age]. Pedigrees republished from Lynch et al. [27]. Copyright by the authors

与FAMMM相关的基因：

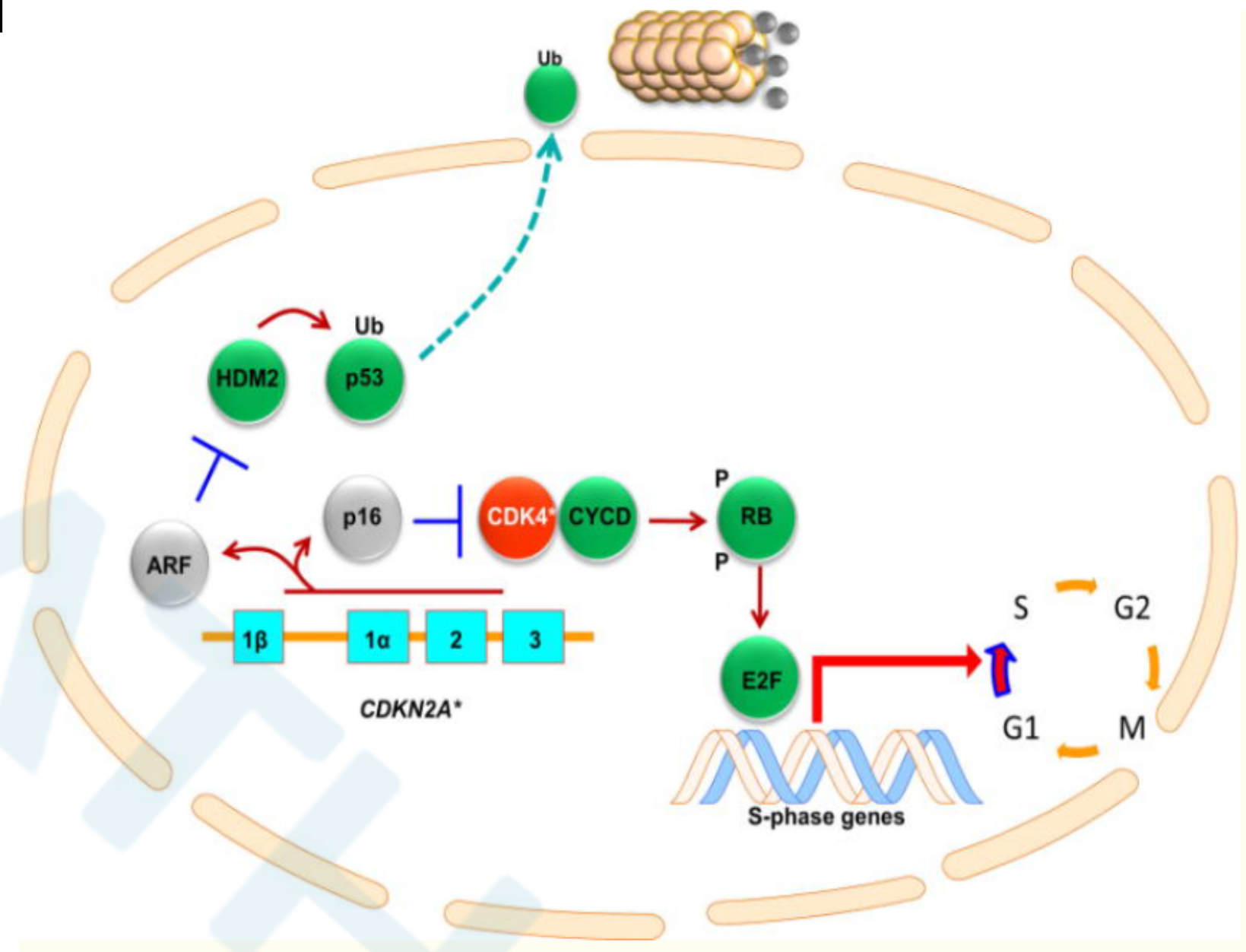
- ◆约39%(文献报道20-57%) 的FAMMM有CDKN2A基因突变；
- ◆另外，有文献报道，FAMMM综合征中有少数病例会出现CDK4突变；

- 因FAMMM综合征使患者患黑色素瘤的风险显著增加，因此，这些患者需要加强皮肤病学监测。
- 除此之外，胰腺癌是FAMMM患者中第二常见的恶性肿瘤，因此，“国际胰腺癌筛查联盟”建议，对于CDKN2A基因突变的患者应从50岁开始通过EUS或MRI 进行胰腺癌的早期筛查，以发现癌前病变和早期胰腺癌。

背景知识：CDKN2A基因

- ◆位于9p21.3，有4个外显子（1 α ，1 β ，2和3），编码p16^{INK4a}和p14^{ARF}；
- ◆外显子1 α ，2和3编码p16^{INK4a}，外显子1 β ，2和3编码p14^{ARF}；
- ◆p16是一种细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）抑制剂，通过阻止CDK4和CDK6与细胞周期蛋白的结合来抑制CDK4和CDK6，从而使RB无法磷酸化，阻断G1至S期转变，使细胞周期停滞或静止。

- ◆CDKN2A**突变**使p16^{INK4a}失活，从而导致**CDK4/6-周期蛋白-Rb信号通路的失调**，使得细胞周期失去控制。



背景知识：CDKN2A基因

- ◆CDKN2A突变主要包括p16^{INK4a} /p14^{ARF}基因的纯合性缺失、杂合性缺失、点突变和启动子异常甲基化。
- ◆除恶性黑色素瘤、胰腺癌外，人们还发现CDKN2A突变与许多恶性肿瘤相关，如乳腺癌、肺癌、胃癌、喉癌、卵巢癌、神经系统肿瘤以及淋巴瘤等。

背景知识：胰腺神经内分泌肿瘤WHO分类变迁：

2010版WHO (胃肠胰)	2017版WHO (胰腺)	2019版WHO
神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor , NET) NET 1级 (G1) NET 2级 (G2) 神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) G3 小细胞NEC 大细胞NEC	神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor , NET) NET G1 NET G2 NET G3 神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 小细胞NEC 大细胞NEC	高增殖活性的NET (胃胰肝胆) 分化良好， 不符合低级别NET 诊断标准 神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor , NET) NET G1 NET G2 NET G3 神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 小细胞NEC 大细胞NEC
分级	核分裂象 (个/10HPF*)	Ki 67指数 (%)
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

背景知识：胰腺神经内分泌瘤（Pan-**NET**）的分子改变：

◆ 伴相关综合征的pan-NET：

多发性内分泌肿瘤1型（MEN-1）：MEN-1突变

VHL综合征：VHL突变

I型神经纤维瘤病：NF1突变

结节性硬化症(TS)：TSC2的突变

◆ 散发性的pan-NET：

- ◆ 44%出现MEN-1体细胞的突变；
- ◆ 43%出现DAXX/ATRX的突变；
- ◆ 14%出现mTOR途径的基因突变；
- ◆ 30%的胰岛素瘤出现YY1基因的T372突变；

而很少出现胰腺导管腺癌相关的基因改变（KRAS、P53、P16、SMAD4）

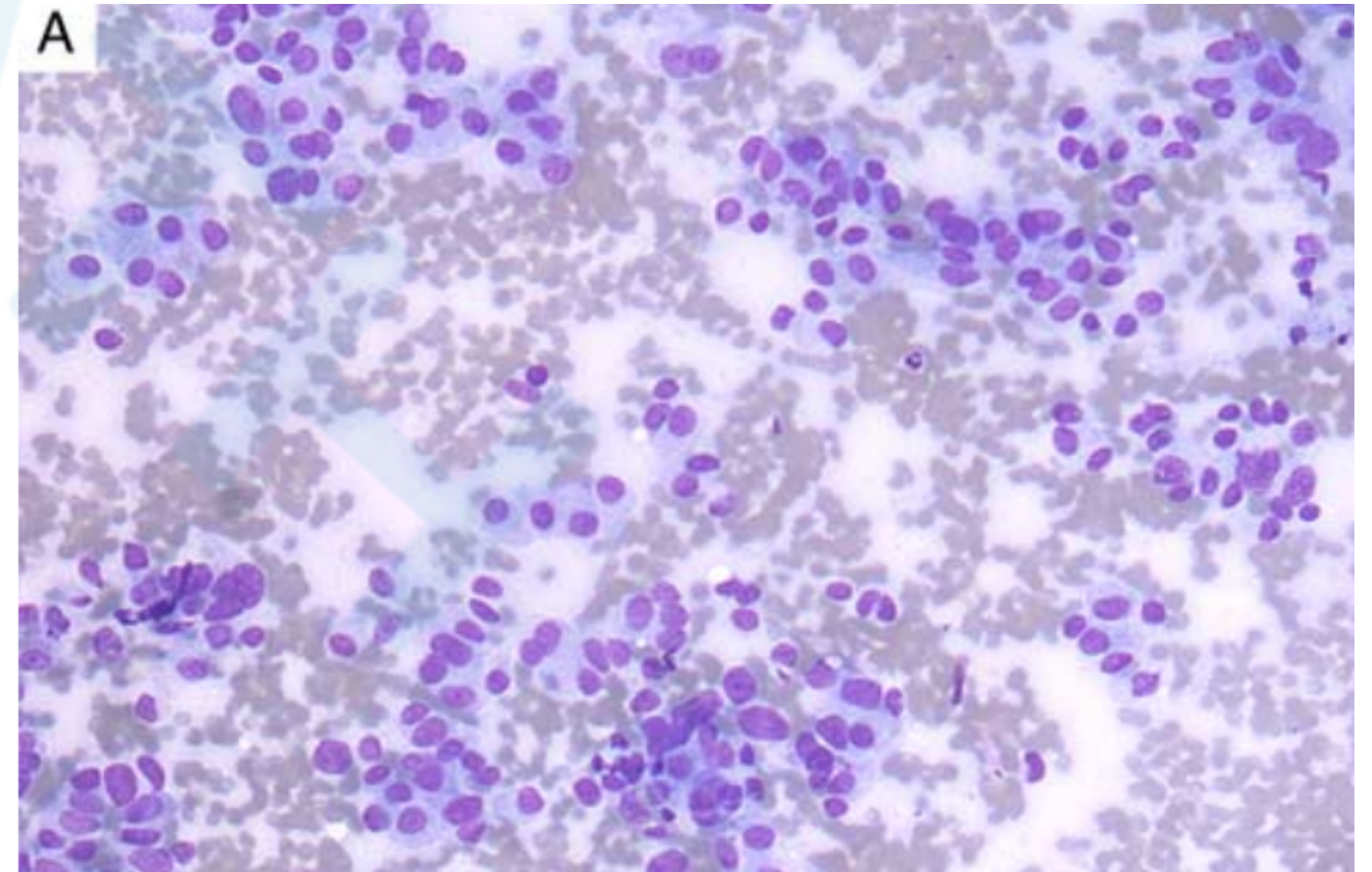
目的：

- 报道一例伴有FAMMM综合征的pan-NET病例，且肿瘤组织内检测到了CDKN2A的杂合性缺失。

病例资料：

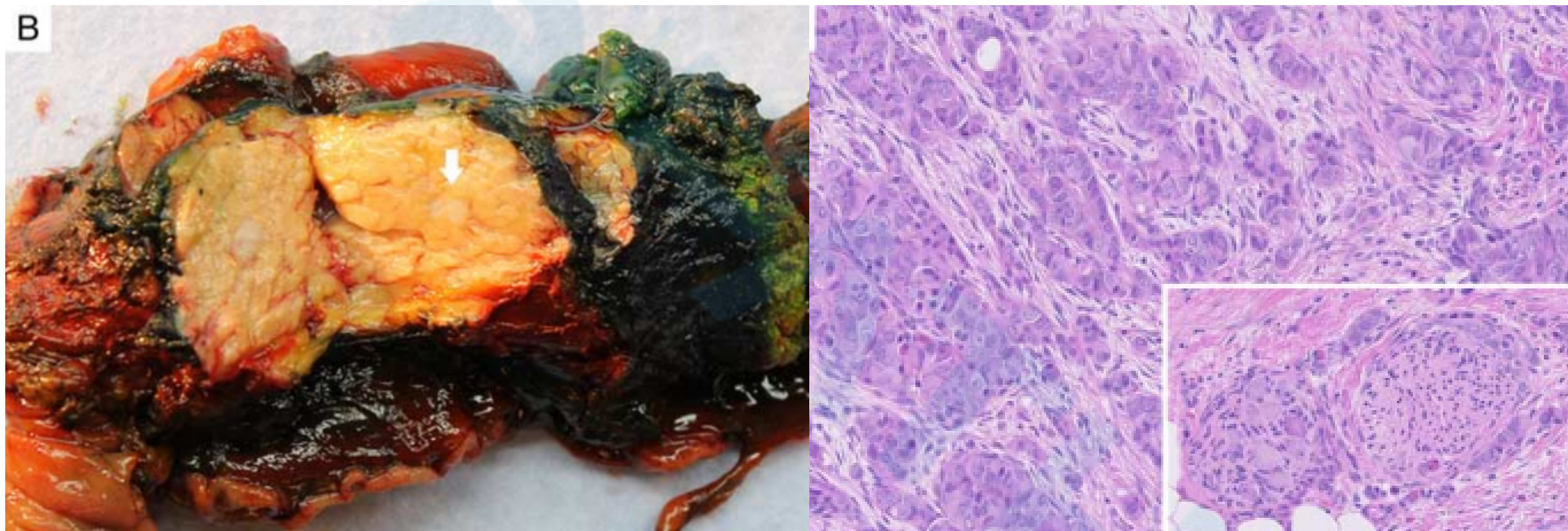
- ◆男，51y，已知有CDKN2A胚系突变（患者的一、二、三级亲属中有明确的黑色素瘤、胰腺癌病史）；
- ◆患者在47岁时被诊断为小黑色素瘤（0.5mm），进行局部切除；
- ◆此外，还有2型神经纤维瘤病，发生过多个神经鞘瘤，均有NF2基因的缺失，进行了局部切除或有时联合放疗。

- ◆ 由于病人患胰腺癌的风险增加，他在50岁时被纳入胰腺癌早期筛查计划。
- ◆ 第一次超声内镜：胰腺钩突部有一小的低回声结节（ 6.2×4.4 mm），随访；
- ◆ 8个月后第二次超声内镜：略有增大（ 7.5×5.2 mm），进行了细针穿刺，报告为：有不典型细胞，提示可能为腺癌。



- ◆基于EUS和细针穿刺的结果，患者进行了Whipple手术。
- ◆对切除的肿瘤组织进行福尔马林固定、石蜡包埋切片、HE、免疫组化染色以及CDKN2A基因检测。
- ◆免疫组化：CgA、syn、生长抑素受体2A、BCL10、Ki-67、p16、SMAD4、p53以及 ATRX、DAXX, ARX, and PDX1

结果：



免疫组化：

阳性

CgA、syn、生长抑素受体2A、ARX、PDX-1

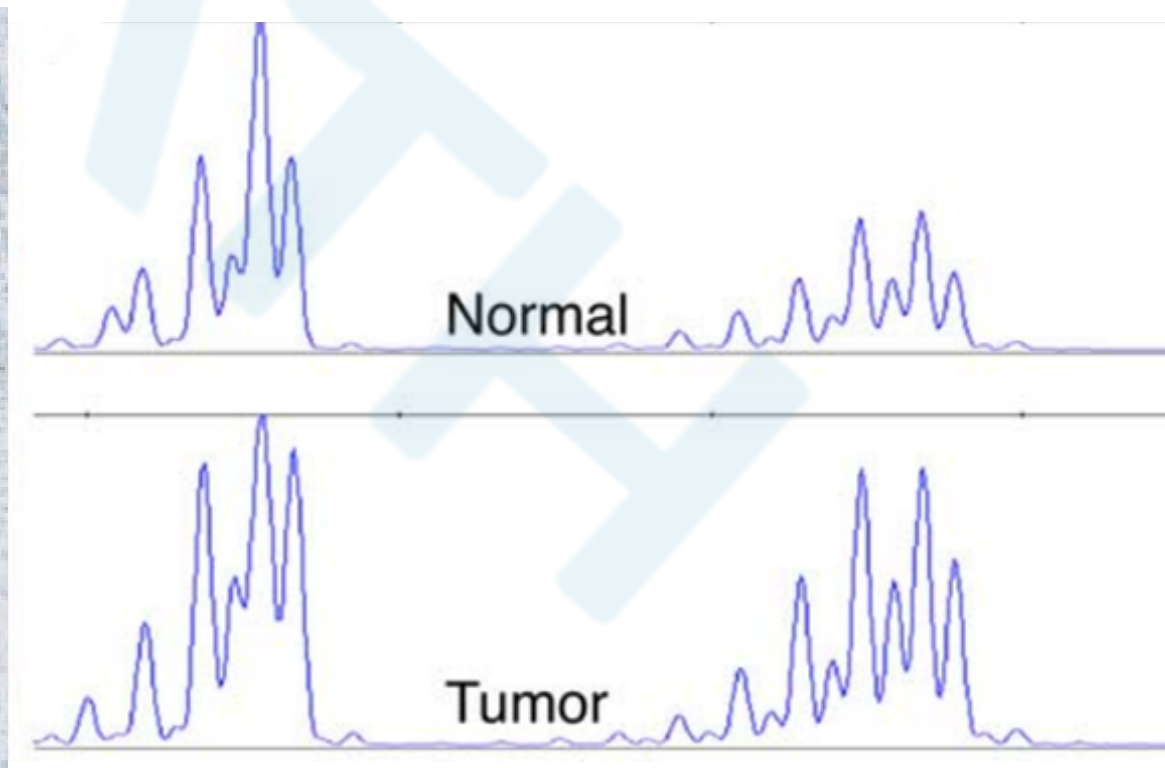
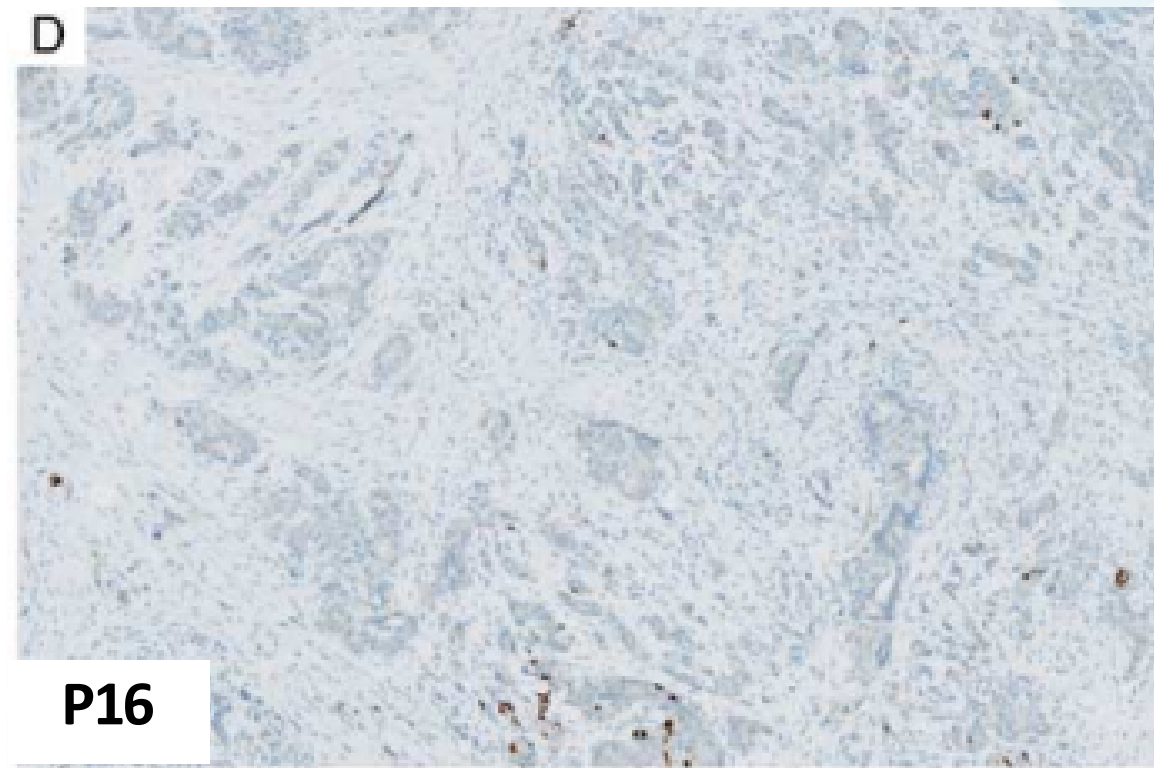
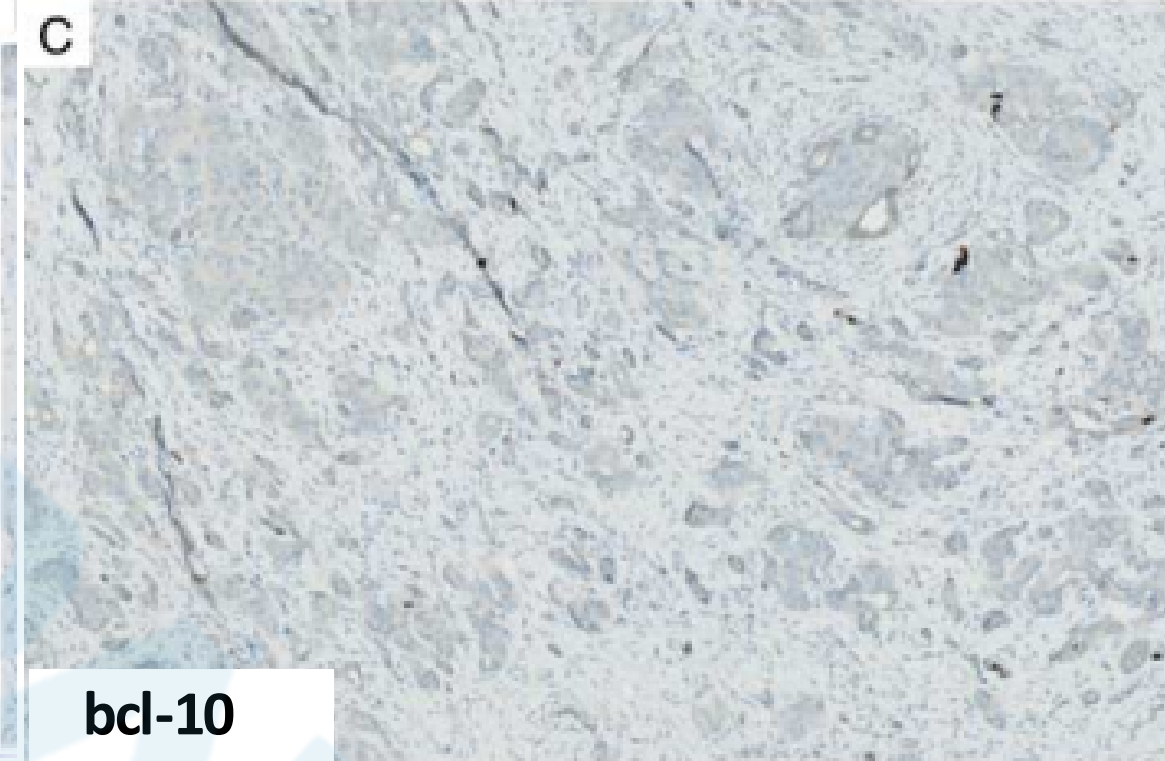
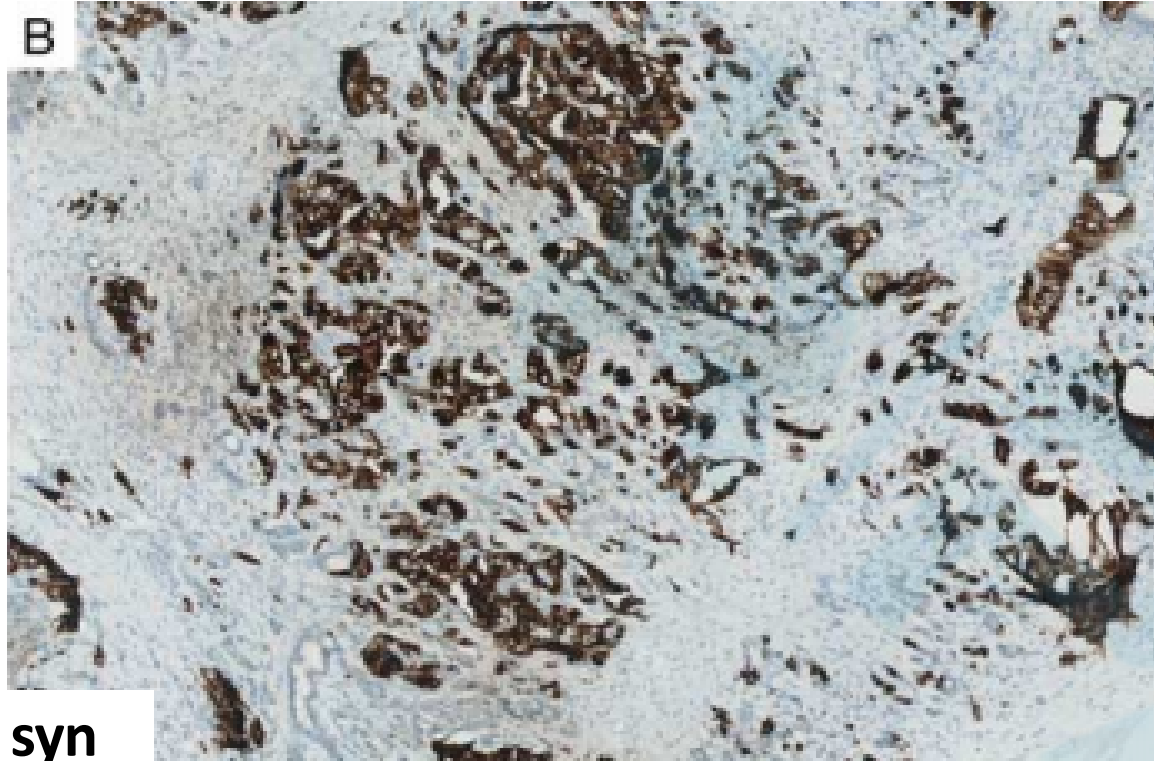
阴性

BCL-10

- KI67 : 11% :
- **P16缺失**;
- ATRX, DAXX, SMAD4和p53: 野生型



胰腺高分化神经内分泌瘤 (Pan-NET) , G2



总结：

- ◆ 本文报道了一例CDKN2A胚系突变的FAMMM综合征患者，在筛查胰腺癌时发现了一个小的胰腺神经内分泌瘤（Pan-NET）。
- ◆ 术后切除肿瘤标本中，P16阴性以及分子分析证实其与CDKN2A基因有关。
- ◆ 这是第一例将PanNET的发展与FAMMM综合征的分子联系起来的报道。这一发现对胚系CDKN2A突变携带者胰腺病变的筛查、诊断和治疗具有重要意义。



THANKS

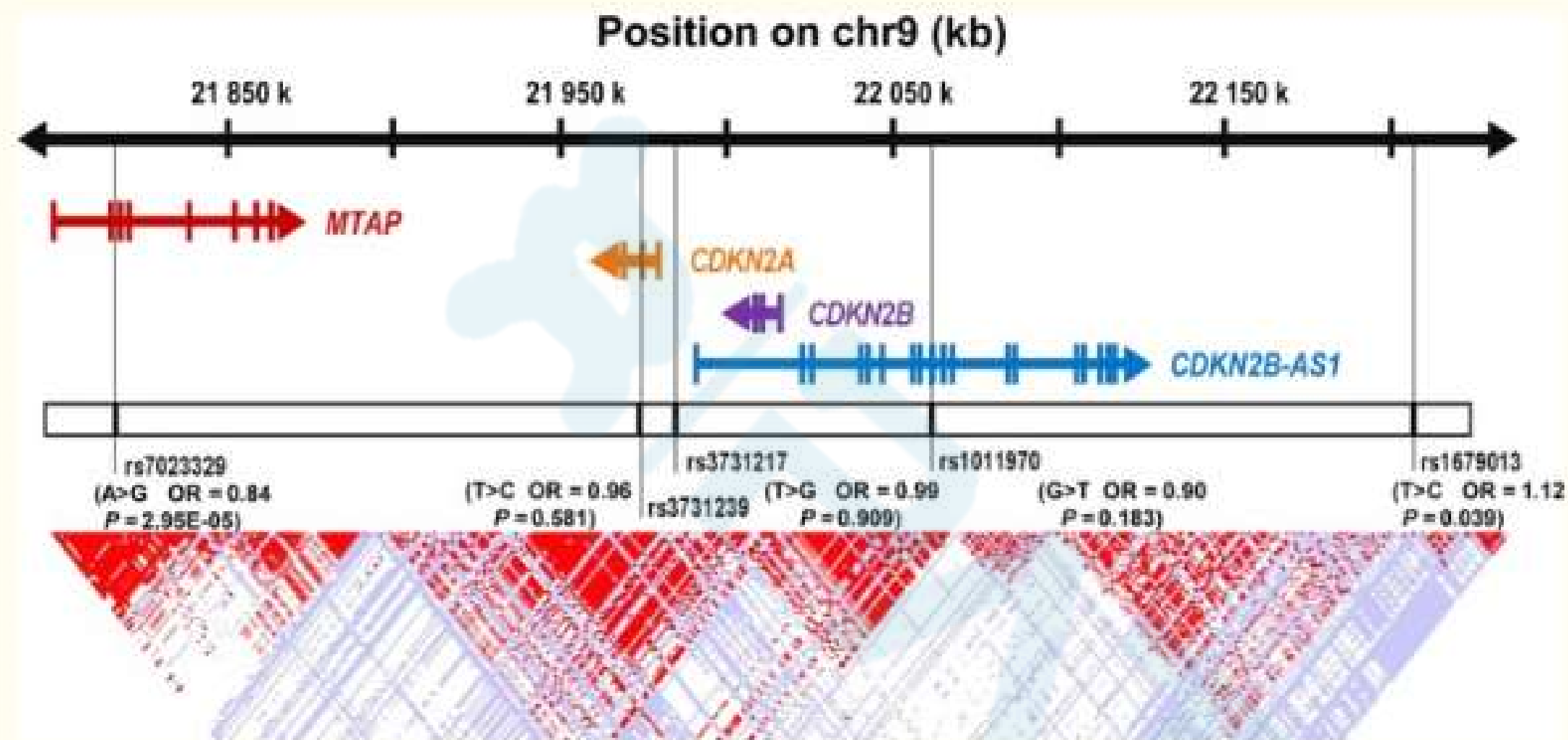


Figure 1

Diagram showing the 9p21.3 locus containing the *MTAP*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, and *CDKN2B-AS1* genes and the five selected genetic variants. chr, chromosome; OR, odds ratio.