

# CDC73 相关性甲状旁腺疾病的临床特征与遗传学特点



栗喆, 胡亚

中国医学科学院北京协和医院基本外科(北京 100730)

**【摘要】** 目的 阐述与 CDC73 基因突变相关的甲状旁腺疾病的临床特征与遗传学特点。方法 检索近年来 CDC73 基因突变及相关甲状旁腺疾病的相关文献并进行综述。结果 CDC73 是编码 parafibromin 蛋白的抑癌基因, 其突变可能导致 parafibromin 蛋白表达水平降低或缺失。CDC73 基因突变与甲状旁腺功能亢进症-颌骨肿瘤综合征直接相关, 有 15%~20% 的甲状旁腺功能亢进症-颌骨肿瘤综合征患者合并甲状旁腺癌, 其一级亲属也可能携带 CDC73 基因突变。部分散发性甲状旁腺癌合并 CDC73 基因突变。结论 CDC73 基因突变与多种甲状旁腺病变相关, CDC73 基因检测及 parafibromin 蛋白免疫组化染色分析有助于甲状旁腺疾病的诊断。

**【关键词】** CDC73 基因; parafibromin 蛋白; 甲状旁腺疾病; 综述

## The clinical and genetic characteristics of CDC73-associated parathyroid diseases

SU Zhe, HU Ya

Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, P. R. China

Corresponding author: HU Ya, Email: huyafank@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical and genetic characteristics of parathyroid disease associated with CDC73 gene mutation. **Methods** The related literatures on CDC73 gene mutation and parathyroid diseases were collected and reviewed. **Results** CDC73 gene is a tumor suppressor gene which encodes parafibromin protein. CDC73 gene mutation may lead to the decrease or absence of expression of parafibromin protein. CDC73 gene mutation was directly associated with hyperthyroid-jaw tumor syndrome and 15% to 20% patients were associated with parathyroid carcinoma. Their first-degree relatives may also carry CDC73 gene mutation. Partial sporadic parathyroid carcinoma was associated with CDC73 mutation. **Conclusions** CDC73 gene mutation is associated with various kinds of parathyroid diseases. Detection of CDC73 gene sequences and immunohistochemical analysis of parafibromin protein may be applied in the diagnosis and improve the prognosis of parathyroid diseases.

**【Keywords】** CDC73 gene; parafibromin protein; parathyroid disease; review

CDC73 基因是一种抑癌基因, 定位于染色体 1q25-31, 共包含 17 个外显子, 编码由 531 个氨基酸构成的 parafibromin 蛋白。CDC73 基因突变可能导致 parafibromin 蛋白表达下调或完全缺失, 继而导致肿瘤的发生。目前研究<sup>[1-2]</sup>发现: 与 CDC73 基因突变相关的甲状旁腺疾病主要包括甲状旁腺功能亢进症-颌骨肿瘤综合征 (hyperthyroid-jaw tumor, HPT-JT)、散发性甲状旁腺癌 (sporadic parathyroid carcinoma, sPC)、甲状旁腺腺瘤 (parathyroid

adenoma, PA)、家族性孤立性甲状旁腺功能亢进症 (familial isolated hyperparathyroidism, FIHP) 等。笔者根据国内外学者对于 CDC73 基因及其相关甲状旁腺疾病的研究, 就不同疾病的临床及遗传学特点、诊断以及治疗进行综述。

### 1 CDC73 基因与 parafibromin 蛋白

2002 年 Carpten 等<sup>[3]</sup>首次报道了 HPT-JT 与 CDC73 基因突变相关, 被认为是与 HPT-JT 发病直接相关的致病基因之一, 因此, 当时该基因被命名为 HRPT2。目前已发现, CDC73 基因突变与多种类型的甲状旁腺疾病相关。已有文献<sup>[4-5]</sup>报道,

CDC73 基因突变涉及第 1、2、3、4、5、7、8、13、14、15、16 外显子及邻近的内含子区和剪接部位, 超过 80% 的突变位于第 1、2 及 7 外显子。突变类型涉及无义突变、移码突变和错义突变, 以及涉及多个外显子的大片段缺失、全基因缺失等。无义突变可使该位点代表某种氨基酸的密码子变为终止密码子, 而移码突变则会造成基因阅读框改变, 二者均有可能导致 CDC73 基因转录的 mRNA 翻译提前终止, 这也是国外文献报道中最常见的 2 种突变形式<sup>[6-7]</sup>。基因片段缺失或丢失往往难以通过传统的 PCR 等技术检测到。随着二代测序技术的不断发展和普及, 也有越来越多的大片段缺失或全基因丢失病例被报道<sup>[8-11]</sup>。

parafibromin 蛋白是一种抑癌因子, 主要定位于细胞核, 是聚合酶相关因子复合物 1 (the polymerase associated factor 1 complex, PAF1c) 的组成部分, 参与细胞周期调控、组蛋白甲基化、核酸及脂质代谢等环节<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>发现: 细胞周期因子 Cyclin D1 能够促进细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期, 在甲状旁腺肿瘤中呈高表达。C-myc 蛋白可提高 Cyclin D1 的亲合性。parafibromin 蛋白能够通过与 Cyclin D1 启动子和编码区结合、抑制 c-myc 启动子活性等方式使 Cyclin D1 和 c-myc 蛋白表达下调, 从而导致细胞周期阻滞, 在肿瘤发生中起到抑癌因子的作用。在以往的文献<sup>[14-16]</sup>报道中, parafibromin 蛋白也可能通过介导干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 而触发信号及细胞效应、与 p53 mRNA 及肾母细胞瘤 1 (the Wilms tumor 1, WT1) 基因相互作用等分子机制, 抑制肿瘤的发生和进展。除甲状旁腺癌外, 已有多项研究<sup>[17-18]</sup>证明, parafibromin 蛋白的表达下调还与乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌等恶性肿瘤相关。目前仍无法明确少数定位于细胞质中的 parafibromin 蛋白是否与肿瘤发病机制有关。

## 2 与 CDC73 基因突变相关的甲状旁腺疾病

### 2.1 HPT-JT

HPT-JT 是一种常染色体显性遗传病, 主要的临床表现为原发性甲状旁腺功能亢进 (primary hyperparathyroidism, pHPT) 或合并颌骨骨化纤维瘤, 约有 90% 的患者会出现甲状旁腺肿瘤, 少数患者也可合并肾囊肿或子宫肿瘤等<sup>[19]</sup>。文献<sup>[20-21]</sup>报道, HPT-JT 患者中有 15% ~ 20% 合并甲状旁腺癌, 这远高于单纯 pHPT 中甲状旁腺癌的比例 (0.3% ~ 5%)<sup>[22-23]</sup>, 因此如何对 HPT-JT 进行明确诊断显得尤为重要。HPT-JT 的临床表现多样且不典型, 较难

与其他遗传性甲状旁腺功能亢进症相鉴别, 相当数量的患者可能被诊断为单纯 pHPT 或颌骨肿瘤, 绝大多数患者需通过基因检测确诊。除主要的无义突变及移码突变外, 少数 CDC73 基因突变也涉及基因的启动子或剪接位点, 或基因的大片段缺失, 甚至全外显子或基因丢失<sup>[5, 24-25]</sup>。上述基因序列的异常同样会导致 CDC73 基因编码的 parafibromin 蛋白分子发生截断甚至完全缺失, 继而导致疾病发生。

HPT-JT 手术治疗的主要目的是切除所有已经增大的腺体并进行双侧甲状旁腺探查。虽然 HPT-JT 合并甲状旁腺癌的风险较高, 但鉴于术后顽固性甲状旁腺功能减退及低钙血症将严重影响患者的生活质量, 因此是否有必要对正常甲状旁腺进行预防性切除目前存在争议<sup>[26]</sup>。此外, 约 70% 的患者携带有胚系 CDC73 基因突变, 针对这部分患者要注意对其一级亲属进行筛查, 对可能的 HPT-JT 及其合并症尽早诊断治疗<sup>[26]</sup>。

### 2.2 sPC

甲状旁腺癌是一种罕见的内分泌恶性肿瘤, 多数为散发性。临床以 pHPT 及高钙血症继发损害为主要表现。甲状旁腺癌有较高的术后复发率, 北京协和医院的数据<sup>[27]</sup>显示, 68% 的患者会出现复发或转移, 5 年和 10 年生存率分别为 90.2% 和 77.9%, 预后较差。手术切除为主要的治疗方式, 也是唯一可能获得治愈的治疗方法。目前, 对于甲状旁腺癌的具体手术范围, 尚有不少争议, 但是大多数的学者建议在首次手术中整块切除全部病变组织及患侧甲状腺组织, 部分学者建议同时进行单侧中央组淋巴结清扫<sup>[26]</sup>。由于甲状旁腺癌与 PA 在临床上非常类似, 且在很多情况下, 良恶性肿瘤的镜下病理学特征并不典型, 因此, 很多患者即使经过手术治疗也难以明确诊断, 60% 以上的甲状旁腺癌病例是在出现复发和远处转移后才得以确诊<sup>[28]</sup>。

近年来分子遗传学研究表明: 甲状旁腺癌的发病与多种抑癌基因及原癌基因的表达异常相关, 包括 CDC73、MEN1、P53 等<sup>[5]</sup>。文献报道, 40.9% ~ 100% 的甲状旁腺癌患者携带有 CDC73 基因突变<sup>[28-30]</sup>, 以移码突变及无义突变为主<sup>[5]</sup>。CDC73 基因突变在 PA 中的发生率较低<sup>[28]</sup>, 且研究<sup>[28, 31]</sup>表明, 甲状旁腺癌与 PA 的基因变异类型并不相同, 这提示甲状旁腺癌可能并非由 PA 恶变而来。CDC73 基因突变通常会造其编码的 parafibromin 蛋白过早截断, 使其表达下调甚至不表达。而在病理学诊断中, 良恶性甲状旁腺肿瘤经常难以区分。因此, CDC73 基因以及 parafibromin 蛋白可为明确

诊断提供帮助。笔者<sup>[27]</sup>对既往研究结果进行荟萃分析,结果表明,利用 parafibromin 蛋白免疫组化染色缺失对甲状旁腺癌进行诊断的特异性可达到 95% (61% ~ 100%), 而其敏感性为 68% (29% ~ 100%)。此外, parafibromin 蛋白表达缺失还与甲状旁腺癌复发及预后不良相关<sup>[29, 32-33]</sup>。因此,有学者<sup>[34-35]</sup>认为,凡临床上怀疑为甲状旁腺癌的病例均应常规进行 parafibromin 蛋白染色,所有甲状旁腺癌患者均应进行 CDC73 基因检测,并筛查与甲状旁腺癌相关的家族性疾病。对于不满足甲状旁腺癌病理诊断标准但 parafibromin 蛋白染色呈阴性的病例,也应认为其具有恶性肿瘤的风险,采取与甲状旁腺癌相同的手术策略并进行密切随访<sup>[35]</sup>。

### 2.3 FIHP

FIHP 是一种常染色体显性遗传病,由 Goldman 等<sup>[36]</sup>首次报道于 1936 年。文献<sup>[35]</sup>报道,FIHP 约占全部 pHPT 的 1%。FIHP 既可能是一种独立存在的疾病,也可能是部分多发内分泌肿瘤综合征的不完全表现形式,如 HPT-JT、多发性内分泌腺瘤病 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)、家族性低尿钙高血钙症 (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) 等,有时难以在临床表现上进行区分,基因检测可能是其诊断手段之一。除此之外,部分研究<sup>[35, 37]</sup>发现,FIHP 中约有 20% 患者合并 GCM2 (glial cells missing 2, GCM2) 基因突变。目前 FIHP 主要通过手术治疗,由于 FIHP 手术后持续不缓解率及复发率较高,推荐的术式是探查全部甲状旁腺并切除其中 3.5 个甲状旁腺<sup>[26]</sup>。

### 2.4 PA 及不典型腺瘤

与甲状旁腺癌相比,PA 中只有不足 1% 的患者合并 CDC73 基因突变<sup>[38]</sup>。一些 PA 在病理诊断中可出现核分裂象增多、纤维组织分隔、Ki-67 指数增高等恶性肿瘤倾向,但尚未达到甲状旁腺癌的 WHO 病理诊断标准,被称为不典型腺瘤。关于 PA 及不典型腺瘤是否会进一步演化为恶性肿瘤目前仍然存在争议<sup>[39]</sup>。巨大 PA 可能会伴随有更高的血钙及甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 水平,而目前尚无研究表明,巨大 PA 与 CDC73 基因突变存在相关性。Gill 等<sup>[40]</sup>对 57 例巨大 PA 进行免疫组化染色后发现,仅有 1 例 (1.7%) 的 parafibromin 蛋白染色结果为弱阳性。有学者<sup>[35]</sup>认为,随着更多分子标志物被发现并应用于临床,不典型 PA 会被进一步归类至良性或恶性肿瘤中,而在现阶段,对于甲状旁腺不典型腺瘤患者也建议进行 CDC73 基因突变的筛查。

## 3 小结

CDC73 基因突变与多种甲状旁腺疾病密切相关。甲状旁腺癌的复发风险高,预后差,目前在疾病诊断上仍有很大的困难,而 CDC73 基因检测以及 parafibromin 蛋白的免疫组化染色可能为诊断提供帮助,同时与患者预后密切相关。此外,HPT-JT 患者的亲属也有可能携带 CDC73 基因突变,从而成为疾病的潜在患者。对于他们的基因筛查不仅能够对携带者尽早诊断治疗,也能够减轻非携带者的心理和经济负担。对于甲状旁腺不典型腺瘤,仍需要更多大样本及长时间随访的研究以探讨其与甲状旁腺癌的关系。CDC73 基因能否成为甲状旁腺癌的治疗靶点之一,仍需更多的探索研究。

### 参考文献

- Gill AJ, Lim G, Cheung VKY, et al. Parafibromin-deficient (HPT-JT type, CDC73 mutated) parathyroid tumors demonstrate distinctive morphologic features. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(1): 35-46.
- Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma: a clinical and genetic perspective. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(2): 144-155.
- Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*, 2002, 32(4): 676-680.
- Brewer K, Costa-Guda J, Arnold A. Molecular genetic insights into sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(2): R53-R72.
- Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat*, 2017, 38(12): 1621-1648.
- Mahajan G, Sacerdote A. Previously unreported deletion of CDC73 involving exons 1-13 was detected in a patient with recurrent parathyroid carcinoma. *BMJ Case Rep*, 2018, 11(1): e225784.
- Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, et al. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat*, 2010, 31(3): 295-307.
- Hatabu N, Katori N, Sato T, et al. A familial case of a whole germline CDC73 deletion discordant for primary hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr*, 2019, [Epub ahead of print].
- Bachmeier C, Patel C, Kanowski P, et al. Should all patients with hyperparathyroidism be screened for a CDC73 mutation? *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018: EDM170164.
- Rubinstein JC, Majumdar SK, Laskin W, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome associated with large-scale 1q31 deletion. *J Endocr Soc*, 2017, 1(7): 926-930.
- Guarnieri V, Seaberg RM, Kelly C, et al. Large intragenic deletion of CDC73(exons 4-10) in a three-generation hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome family. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 83.
- Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic



- parathyroid pathology. *Endocr Pathol*, 2018, 29(2): 113-129.
- 13 Lin L, Zhang JH, Panicker LM, *et al*. The parafibromin tumor suppressor protein inhibits cell proliferation by repression of the c-myc proto-oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(45): 17420-17425.
  - 14 Wei J, Lian H, Zhong B, *et al*. Parafibromin is a component of IFN- $\gamma$ -triggered signaling pathways that facilitates JAK1/2-mediated tyrosine phosphorylation of STAT1. *J Immunol*, 2015, 195(6): 2870-2878.
  - 15 Jo JH, Chung TM, Youn H, *et al*. Cytoplasmic parafibromin/hCdc73 targets and destabilizes p53 mRNA to control p53-mediated apoptosis. *Nat Commun*, 2014, 5: 5433.
  - 16 Rather MI, Swamy S, Gopinath KS, *et al*. Transcriptional repression of tumor suppressor *CDC73*, encoding an RNA polymerase II interactor, by Wilms tumor 1 protein (WT1) promotes cell proliferation: implication for cancer therapeutics. *J Biol Chem*, 2014, 289(2): 968-976.
  - 17 Karaarslan S, Genç B, Nart A, *et al*. The Relation of parafibromin expression with clinicopathological factors in invasive breast carcinomas. *Turk Patoloji Derg*, 2016, 32(1): 8-14.
  - 18 Shen DF, Liu X, Yang XF, *et al*. The roles of parafibromin expression in ovarian epithelial carcinomas: a marker for differentiation and prognosis and a target for gene therapy. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 2909-2924.
  - 19 Walls GV, Stevenson M, Lines KE, *et al*. Mice deleted for cell division cycle 73 gene develop parathyroid and uterine tumours: model for the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Oncogene*, 2017, 36(28): 4025-4036.
  - 20 Mehta A, Patel D, Rosenberg A, *et al*. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: results of operative management. *Surgery*, 2014, 156(6): 1315-1325.
  - 21 Bradley KJ, Cavaco BM, Bowl MR, *et al*. Parafibromin mutations in hereditary hyperparathyroidism syndromes and parathyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 64(3): 299-306.
  - 22 Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, *et al*. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16033.
  - 23 Segiet OA, Deska M, Michalski M, *et al*. Molecular profiling in primary hyperparathyroidism. *Head Neck*, 2015, 37(2): 299-307.
  - 24 Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*, 2016, 280(6): 574-583.
  - 25 Bricaire L, Odou MF, Cardot-Bauters C, *et al*. Frequent large germline HRPT2 deletions in a French National cohort of patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): E403-E408.
  - 26 Marx SJ, Lourenço DM Jr. Familial hyperparathyroidism - disorders of growth and secretion in hormone-secretory tissue. *Horm Metab Res*, 2017, 49(11): 805-815.
  - 27 Hu Y, Liao Q, Cao S, *et al*. Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine*, 2016, 54(3): 612-619.
  - 28 Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res*, 2019, 51: 63-76.
  - 29 Gill AJ. Understanding the genetic basis of parathyroid carcinoma. *Endocr Pathol*, 2014, 25(1): 30-34.
  - 30 王鸥, 王春艳, 聂敏, 等. 中国人甲状旁腺癌患者 HRPT2/*CDC73* 基因突变及其蛋白表达的研究: 中华医学会第七次全国骨质疏松和骨矿盐疾病学术会议, 中国山西太原, 2013.
  - 31 Costa-Guda J, Imanishi Y, Palanisamy N, *et al*. Allelic imbalance in sporadic parathyroid carcinoma and evidence for its de novo origins. *Endocrine*, 2013, 44(2): 489-495.
  - 32 Kruijff S, Sidhu SB, Sywak MS, *et al*. Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 426-433.
  - 33 Cetani F, Banti C, Pardi E, *et al*. *CDC73* mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer. *Endocr Connect*, 2013, 2(4): 186-195.
  - 34 Russo M, Borzi G, Ilenia M, *et al*. Challenges in the treatment of parathyroid carcinoma: a case report. *Hormones (Athens)*, 2019, [Epub ahead of print].
  - 35 Duan K, Mete Ö. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg*, 2015, 31 Suppl 1: 80-97.
  - 36 Goldman L, Smyth FS. Hyperparathyroidism in siblings. *Ann Surg*, 1936, 104(6): 971-981.
  - 37 Marx SJ. New concepts about familial isolated hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, [Epub ahead of print].
  - 38 Wei Z, Sun B, Wang ZP, *et al*. Whole-exome sequencing identifies novel recurrent somatic mutations in sporadic parathyroid adenomas. *Endocrinology*, 2018, 159(8): 3061-3068.
  - 39 Krebs LJ, Shattuck TM, Arnold A. HRPT2 mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9): 5015-5017.
  - 40 Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, *et al*. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(9): 1140-1149.

收稿日期: 2019-03-14 修回日期: 2019-04-12

本文编辑: 罗云梅