

<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィーが偽陽性像を示した副腎癌の1例

遠藤 慶祐<sup>1</sup>, 常樂 晃<sup>1</sup>, 河合 弘二<sup>1</sup>, 池田 篤史<sup>1</sup>  
 木村 友和<sup>1</sup>, 石塚竜太郎<sup>1</sup>, 神鳥 周也<sup>1</sup>, 和久 夏衣<sup>1</sup>  
 星 昭夫<sup>1</sup>, 小島 崇宏<sup>1</sup>, 天野 太史<sup>2</sup>, 原 唯史<sup>2</sup>  
 那須 克宏<sup>2</sup>, 南 学<sup>2</sup>, 西山 博之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学 (主任教授: 西山博之)

<sup>2</sup>筑波大学医学医療系放射線科放射線診断・IVR グループ

FALSE-POSITIVE <sup>123</sup>I-METAIODOBENZYL Guanidine SCAN  
IN A PATIENT WITH ADRENOCORTICAL CANCER

Keisuke ENDO<sup>1</sup>, Akira JORAKU<sup>1</sup>, Kouji KAWAI<sup>1</sup>, Atsushi IKEDA<sup>1</sup>,  
 Tomokazu KIMURA<sup>1</sup>, Ryutaro ISHITSUKA<sup>1</sup>, Shuya KANDORI<sup>1</sup>, Natsui WAKU<sup>1</sup>,  
 Akio HOSHI<sup>1</sup>, Takahiro KOJIMA<sup>1</sup>, Taishi AMANO<sup>2</sup>, Tadashi HARA<sup>2</sup>,  
 Katsuhiko NASU<sup>2</sup>, Manabu MINAMI<sup>2</sup> and Hiroyuki NISHIYAMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

<sup>2</sup>The Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

A 59-year-old woman presented with a left adrenal tumor 4 cm in diameter. The <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy showed apparent accumulation in the left adrenal tumor. However, the patient had no sign or symptoms suggesting pheochromocytoma. No biochemical evidence of catecholamine excess was noticed. Computed tomography (CT) revealed relatively strong enhancement in the arterial phase, which persisted until the portal phase. The computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging showed 2 liver nodule suspected to be metastatic tumors. No <sup>123</sup>I-MIBG accumulation was seen in these nodules. CT also showed thyroid nodules with calcification, which suggested papillary thyroid cancer. Based on the findings, open left adrenalectomy, partial hepatectomy and segmentectomy were performed under the clinical diagnosis of pheochromocytoma and metastatic liver tumors. Histopathological diagnosis was adrenocortical cancer. There was only lymphocyte infiltration in the liver nodules. Postoperative recovery was uneventful, and the patient underwent partial thyroidectomy 6 months later. The pathological diagnosis was papillary thyroid cancer. She has been without recurrence or metastases for 18 months after adrenalectomy. We found only 6 cases of MIBG scintigraphy-positive adrenocortical cancer in the literature. The mechanisms for MIBG uptake in adrenocortical cancer are discussed with a review of the literature.

(Hinyokika Kyo 67 : 483-488, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_67\_11\_483)

**Key words :** Adrenocortical cancer, False-positive <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scan

## 緒 言

<sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィーは褐色細胞腫の診断において特異性が高く<sup>1)</sup>, 褐色細胞腫以外の副腎腫瘍で有意な取り込みを認めることは稀とされている。今回, われわれは <sup>123</sup>I-MIBG が陽性像を示した副腎癌の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患 者 : 59歳, 女性  
 主 訴 : 高血圧  
 既往歴 : 関節リウマチ (メトトレキサート, プレドニン内服中), 脂質異常症, 変形性脊椎症, 高血圧

家族歴 : 父 : 高血圧, 妹 : 甲状腺癌 父方祖母 : 関節リウマチ

現病歴 : 2008年2月に高血圧 (収縮期血圧 180 mmHg) を指摘され近医を受診した。この際, 二次性高血圧のスクリーニングとして血中アドレナリン, ノルアドレナリン, ドーパミン, レニン, アルドステロンを測定されたがいずれも基準値範囲内であった。高血圧に対してはアンジオテンシンII受容体阻害薬およびカルシウムチャネル拮抗薬で加療され (後者は後に中止), コントロールは良好であった。2015年5月, 肝機能異常の精査で行われた腹部超音波検査および造影CTで42mm大の左副腎腫瘍, 肝多発結節影を指摘された。CT所見からは褐色細胞腫も疑われたため <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィーを施行したところ左

副腎腫瘍に取り込みを認めたため、褐色細胞腫および転移性肝腫瘍の精査加療目的に当院代謝内科に入院した。

初診時現症：身長 156.5 cm, 体重 60.9 kg, BMI 25.0, 体温 37.0°C, 脈拍 77 回/分, 血圧 124/70 mmHg, 動悸, 発汗, 血圧上昇などのカテコールアミン産生異常を疑う症候なし。

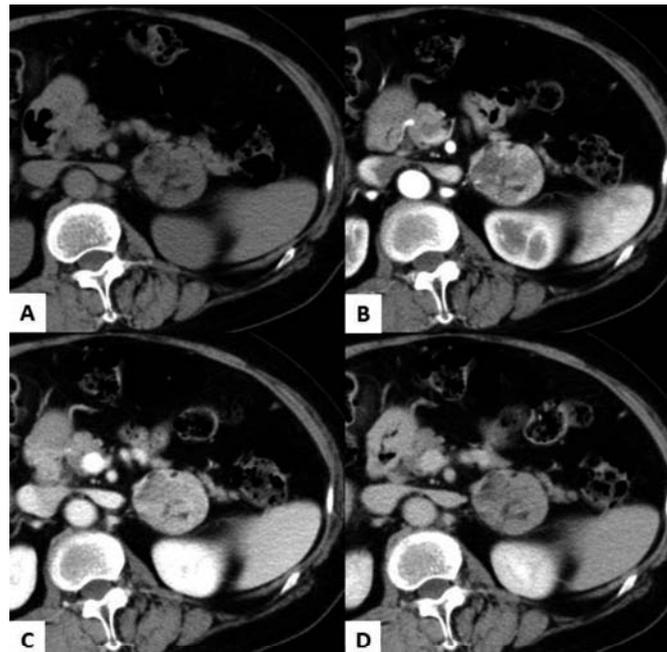
血液生化学所見：血算, 生化学検査では特記所見な

し。随時糖 102 mg/dl, HbA1c (NGSP) 6.1%

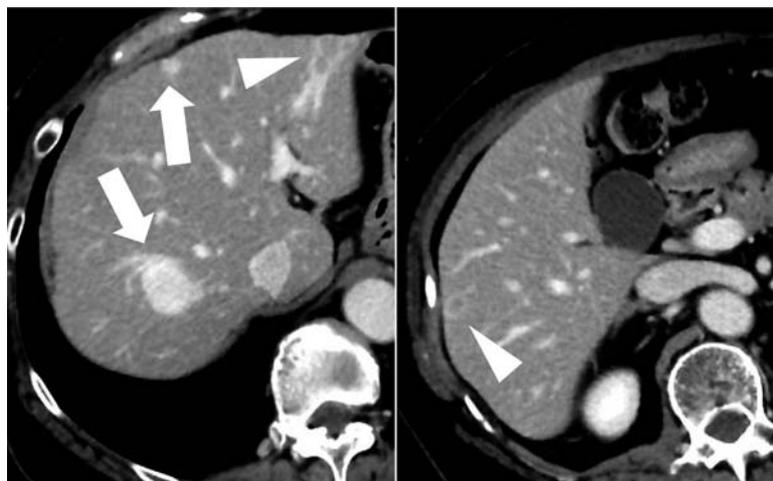
尿沈渣：赤血球 5-9/hpf, 白血球 1-4/hpf

便潜血：陰性

内分泌学的検査所見：血中アドレナリン <10 pg/dl (基準値 0~170), ノルアドレナリン 107 pg/dl (基準値 150~570), ドーパミン <=20 pg/ml (基準値 0~30), 尿中アドレナリン 10.1 μg/day (基準値 1.1~22.5), 尿中ノルアドレナリン 209.3 μg/day (基準値



**Fig. 1.** Dynamic CT. A left adrenal tumor 4 cm in diameter showed heterogeneous low density area in unenhanced CT (A). The tumor showed relatively strong enhancement in the arterial phase (B). This enhancement persisted until the portal phase (C) and delayed phase (D).



**Fig. 2.** Dynamic CT. A hypoabsorbed mass lesion 36 mm in diameter in liver S7 and 14 mm in diameter in liver S4, arterially stained darkly from the margins and enhanced entirely in the delayed phase, with the findings of a hemangioma (arrows). Massive lesions in liver S2/3 and S6 are not typical hemangioma findings as only the margins are contrasted in the delayed phase (arrowheads).

29.2~118), 尿中ドーパミン 573.5  $\mu\text{g}/\text{day}$  (基準値 100~1,000), 尿中メタネフリン 0.06  $\text{mg}/\text{day}$  (基準値 0.05~0.20), 尿中ノルメタネフリン 0.17  $\text{mg}/\text{day}$  (基準値 0.10~0.28)

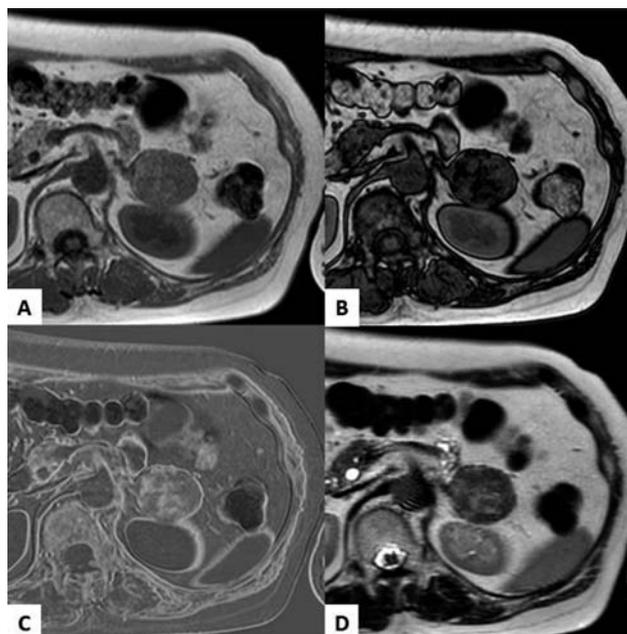
ACTH 36.7  $\text{pg}/\text{ml}$  (基準値 7.2~63.3), コルチゾール 26.1  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (基準値 6.4~21)

Ald 39  $\text{pg}/\text{ml}$ , レニン 0.3  $\text{ng}/\text{ml}/\text{h}$

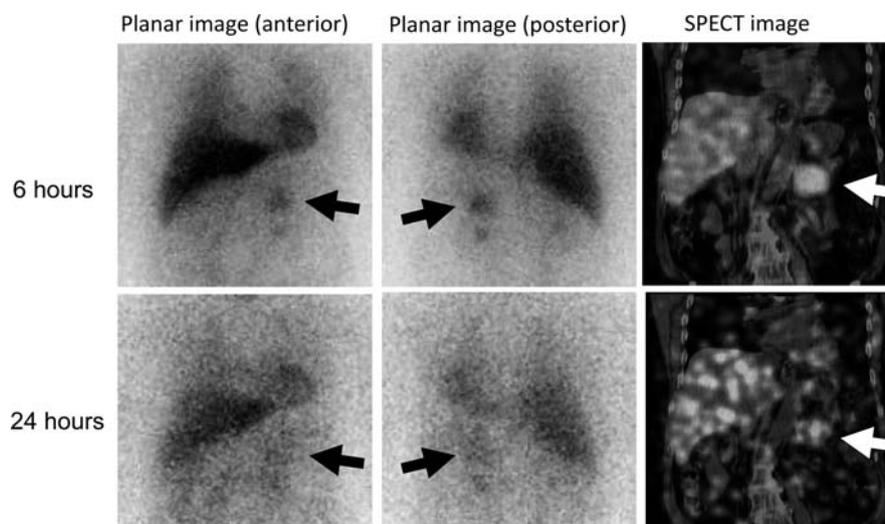
循環血漿量 60  $\text{ml}/\text{kg}$

画像所見: Fig. 1 に示した造影 CT では左副腎に 42 mm 台の腫瘍性病変があり, 内部に脂肪を含み動脈性に強く造影された (Fig. 1). また, 肝 S7, S4 には血

管腫を認めたが S2/3, S6 の結節に関しては典型的な血管腫の所見ではなくメトトレキセート内服に続発するリンパ増殖性疾患や転移性肝腫瘍が否定できない所見であった (Fig. 2). Fig. 3 に示した MRI では T2 強調画像では不均一な信号を有する腫瘍であり, CT と同様に脂肪を含む腫瘍であった (Fig. 3). Fig. 4 には  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィを示した (Fig. 4). 平面像 (プラナー像) では 6 時間後に左副腎腫瘍に明瞭な集積の亢進を認め, 24 時間後でも集積を認めた. 断層像 (SPECT 像) でも同様の所見であった. 肝臓の血管腫や, そのほかの結節には集積を認めなかった.



**Fig. 3.** MRI. MRI signal intensity on T1-weighted images (A). Drop off is seen out-of-phase images (B). In-phase image (C). Heterogeneous MRI signals were revealed in T2W1 image (D).



**Fig. 4.**  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy.  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy demonstrated abnormal uptake in the left adrenal tumor, marked with arrows.

また、ソマトスタチン受容体シンチグラフィーでは、副腎も含めて有意な集積のある病変はなかった。なお、造影CTでは甲状腺に内部に石灰化を伴う多発結節を認め乳頭状甲状腺癌が疑われた。

術前診断のまとめと治療方針：ホルモン学的には血中、尿中カテコールアミンは正常値であり、副腎皮質機能も正常であった。画像診断では $^{123}\text{I}$ -MIBGシンチグラフィー陽性の左副腎腫瘍を認め、CT、MRIで転移性肝腫瘍を疑う病変には $^{123}\text{I}$ -MIBGの取り込みはなかった。 $^{123}\text{I}$ -MIBG陽性腫瘍としての神経内分泌腫瘍を鑑別する目的で行ったソマトスタチン受容体シンチグラフィーでは所見はなかった。以上より、褐色細胞腫疑いおよび転移性肝腫瘍疑いとして開腹による左副腎摘除術および肝外側区域切除(S3)、肝部分切除(S6)を行う方針とした。甲状腺癌疑いについては術後に改めて精査加療することとした。

手術所見：シェブロン切開にて腹腔内を観察したが、腹腔内には明らかな播種の所見は認めなかった。次に下行結腸および脾臓を受動し、左後腹膜腔を展開、左副腎中心静脈を結紮切断後、左副腎腫瘍を周囲脂肪織と一塊に切除した。術中、腫瘍の圧迫、切除を行った際も血圧の変動は認めなかった。その後、術中超音波にて肝腫瘍の部位を同定し、S3腫瘍は外側区域切除、S6腫瘍は肝部分切除を施行した。出血量480 ml、手術時間5時間28分であった。

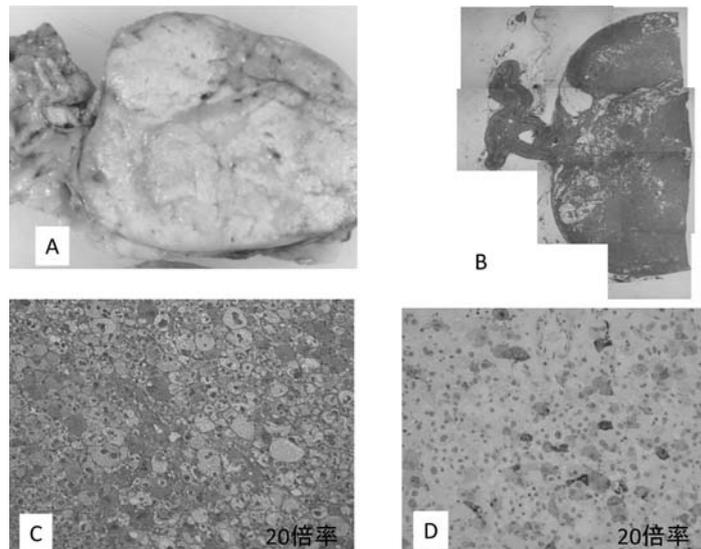
病理所見：肉眼的に腫瘍は副腎皮質と連続しており、黄色調を呈していた(Fig. 5A)。組織学的に腫瘍

は大小の結節を形成していた(Fig. 5B)。腫瘍細胞には大型の不整形の核を有するものがみられ、腫瘍細胞の大部分の胞体は好酸性だが、一部に淡明でfoamyなものもみられた(Fig. 5C)。腫瘍細胞は免疫染色ではChromograinin Aとdopamin-b-hydroxylase(DBH)陰性で、Synaptophysin(Fig. 5D)、NCAM(CD56)、calretininが陽性であり褐色細胞腫は否定的で、副腎皮質腫瘍の所見であった。Weissのcriteria<sup>2)</sup>のうちの好酸性胞体、構造の乱れ、核異型の3項目が該当し、Ki-67-LIが8%と高値でもあり、副腎皮質癌と診断された。肝S3、S6腫瘍は胚中心を有する濾胞形成を伴う高度のリンパ球浸潤からなる結節であり、構成するリンパ球には異型はなく、reactive lymphoid hyperplasiaと診断された。副腎癌の肝転移を疑う所見はなかった。

術後経過：術後も血圧は安定しており順調に回復した。甲状腺癌疑いについては吸引細胞診でクラス5と判定されたため、術後約半年の時点で右葉峡部切除術および気管周囲リンパ節郭清術が行われた。病理診断は乳頭状甲状腺癌でリンパ節転移を認めた。副腎摘除後1年6カ月の時点で副腎癌、甲状腺癌ともに再発を認めない。

## 考 察

$^{123}\text{I}$ -MIBGシンチグラフィーは褐色細胞腫の診断にきわめて有用な検査法として副腎腫瘍の鑑別診断において広く普及している。MIBGはノルエピネフリン



**Fig. 5.** Macroscopic and microscopic findings of adrenal tumor. Macroscopically, the tumor was homogenous (A). There was no necrosis or hemorrhagic area. Focally fat tissue was found in loupe image (B), which suggested coexistence of myelolipoma. Hematoxylin and eosin staining showed proliferation of cancer cells with high grade atypia (C:  $\times 20$ ). The tumor was focally positively stained with anti-synaptophysin antibody (D:  $\times 20$ ).

(NE) の類似体であり, ノルエピネフリントランスポーターを介しての能動的取り込みおよびトランスポーターを介さない受動拡散により褐色細胞腫, 神経芽腫, 傍神経節腫瘍などのクロム親和性神経内分泌腫瘍細胞に取り込まれる機序を利用している. MIBG はさらに vesicular monoamine transporters (VMATs) により神経分泌顆粒に集積する<sup>3)</sup>. このため, 神経外胚葉に由来する amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) 系細胞から発生する神経内分泌腫瘍も神経分泌顆粒を持つことから MIBG を取り込むことが知られている.

<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィの褐色細胞腫に対する検出感度は94%, 特異度は92%とされ, 一般に偽陽性は稀とされる<sup>4)</sup>. 一方, <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィは神経芽腫, 神経内分泌腫瘍の診断にも使われるが, 検出感度はおおよそ97, 52%とされている<sup>4,5)</sup>. また, 甲状腺C細胞も APUD 系細胞であり, この細胞由来の甲状腺髄様癌も <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィで陽性になることが知られている. しかし, 副腎腫瘍で褐色細胞腫および神経内分泌腫瘍以外で<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィが陽性になる腫瘍はきわめて稀である.

褐色細胞腫および神経内分泌腫瘍, 甲状腺髄様癌副腎転移以外で <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィにて陽性を示した副腎腫瘍の報告は国内外を検索したが組織型が明記されている報告は16例にしかなかった<sup>6-17)</sup> (Table 1). 副腎癌は6例あり, 自験例は MIBG 陽性副腎癌の報告としては7例目となる. 症例数が少なく, MIBG 陽性の副腎癌が通常の副腎癌と臨床像が同じか, あるいはなんらかの共通した特徴があるかについては不明だが, 腫瘍径が記載されている5例の平均値は 10.4 cm (6~13 cm) 比較的大きな腫瘍が多かった.

副腎癌に MIBG が取り込まれる機序としては, 血流が豊富なため受動拡散による取り込みが増加するのが原因とする意見<sup>6)</sup>もある. 別の機序としては, 神経内分泌系への分化が考えられる. 免疫組織化学的に評価すると副腎癌では高率に synaptophysin や NSE が陽性になることが知られている<sup>18,19)</sup>. また, カテコラ

ミンが高値を示し, かつ褐色細胞腫を思われる高血圧などの臨床症状を伴う副腎癌や副腎腺腫症例が14例報告されている<sup>20)</sup>. Alsabeh らは, そのような症例を pseudo-pheochromocytoma として5例集計し, 4例では免疫組織化学的に神経内分泌系への分化を認め, 1例では電子顕微鏡で神経分泌顆粒を認めたと報告している<sup>21)</sup>. 自験例ではカテコラミンは正常であったが, 免疫組織化学的には synaptophysin と NCAM が陽性であった. これまでに報告された MIBG 陽性副腎癌症例では, 必ずしも免疫組織化学的所見の詳細が記載されていないが, 少なくとも1例では自験例と同様に synaptophysin, NCAM さらに NSEが陽性であったとされている<sup>8)</sup>. このことから自験例は神経内分泌系への分化を認めたため, <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィに陽性を示したものと推察された.

Table 1 に挙げた副腎癌以外の MIBG 陽性腫瘍でも陽性となる機序は明らかではない. ただ副腎腺腫や転移性副腎腫瘍では, 著者らは正常副腎組織への MIBG の取り込みが影響したかも知れないと考察している<sup>12,13)</sup>. また, 血管腫も2例報告されており, やはり血流が豊富なため受動拡散による取り込みが増加したとも考えられる. しかし, 乳児症例で神経芽腫を疑って行った <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィで陽性であった病変が結果的に血管腫であった症例で, 陽性であった機序として血管腫に浸潤した肥満細胞で VMAT2 が陽性であったとする報告もある<sup>16)</sup>. 腫瘍以外の MIBG 偽陽性としては, 大きな副腎腫瘍による水腎症で尿中排泄が遅延したために陽性となったとする報告<sup>22)</sup>もあり注意が必要である. 最近では月経中の正常子宮や放射線照射後の肝臓でも偽陽性となったとする報告もある<sup>23,24)</sup>.

最後に本症例では副腎癌と乳頭状甲状腺癌を合併した. また, 組織型は不詳だが甲状腺癌の家族歴もあった. しかし, それ以外に遺伝性腫瘍症候群を疑う合併腫瘍や家族歴はなかった. 一方で, 副腎癌は多発内分泌腫瘍症 I 型や家族性大腸腺腫症の患者に発症することが報告されている<sup>24)</sup>. また, 小児副腎癌は Li-Fraumeni syndrome (LFS) の一部分症として発症することが知られている<sup>25)</sup>. LFS に発症する腫瘍としては副腎癌のほかに軟部組織肉腫, 骨肉腫, 脳腫瘍, 閉経前乳がん, 白血病などが知られているが, 最近 LFS の I 亜型に乳頭状甲状腺癌が合併することが報告された<sup>26)</sup>. 自験例では LFS を疑うような病歴, 家族歴はない. しかし, 今後, 知見が集積するに伴い副腎癌と甲状腺癌の2種の内分泌腫瘍に共通な発症メカニズムが解明される可能性はあると考えられる.

## 結 語

<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィに陽性所見を示したホ

**Table 1.** Reported cases of adrenal tumor with positive MIBG scintigraphy

腫瘍	報告数	文献
副腎癌	6例	5-10)
副腎癌以外の悪性腫瘍	1例	11)
副腎腺腫	4例	6, 10, 12, 13)
血管腫	2例	14, 15)
血管筋脂肪腫	1例	16)
神経節腫	1例	6)
神経鞘腫	1例	6)

ルモン非活性の副腎癌の1例を経験した。一般に<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィ陽性副腎腫瘍では褐色細胞腫や神経内分泌腫瘍が鑑別に挙がるが、腫瘍径が大きくホルモン非活性の場合は副腎癌も念頭におき手術計画を立てる必要があると思われた。

## 文 献

- 1) Franco L, Alberto T, Pietro Z, et al.: Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun* **27**: 583-587, 2006
- 2) Weiss LM, Medeiros IJ and Vickery AL, Jr.: Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* **13**: 202-206, 1989
- 3) Kölby L, Bernhardt P, Levin-Jakobsen AM, et al.: Uptake of meta-iodobenzylguanidine in neuroendocrine tumours is mediated by vesicular monoamine transporters. *Br J Cancer* **89**: 1383-1388, 2003
- 4) Arnold FJ, Hsiao D, John L, et al.: <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: 2596-2606, 2010
- 5) Binderup T, Knigge U, Loft A, et al.: Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, and <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nuclear Med* **51**: 704-712, 2010
- 6) Rainis T, Ben-Haim S and Dickstein G: False positive metaiodobenzylguanidine scan in a patient with a huge adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 5-7, 2000
- 7) 伊澤正一郎, 松澤和彦, 角 啓佑, ほか: 褐色細胞腫との鑑別が必要な<sup>123</sup>I-MIBG陽性腫瘍の臨床的特徴. *日内分泌会誌* **90**: 45-48, 2014
- 8) 原田貴成, 杉山あずさ, 原 恭子, ほか: 非特異的な副腎シンチ所見を呈した副腎皮質癌の1例. *日内分泌会誌* **85**: 113-116, 2009
- 9) Houghton A, Clarke S and Jourdan M: False-positive diagnosis of adrenal pheochromocytoma on meta-iodobenzylguanidine (MIBG) [correction of MIBG] scan. *Br J Clin Pract* **44**: 411-412, 1990
- 10) Maurea S, Klain M, Caraco C, et al.: Diagnostic accuracy of radionuclide imaging using <sup>131</sup>I norepinephrine or meta-iodobenzylguanidine in patients with hypersecreting or non-hypersecreting adrenal tumours. *Nucl Med Commun* **23**: 951-960, 2002
- 11) Horne T, Glaser B, Krausz Y, et al.: Unusual causes of I-131 metaiodobenzylguanidine uptake in non-neural crest tissue. *Clin Nucl Med* **16**: 239-242, 1991
- 12) Jung HS, Moon SJ, Kim YM, et al.: False positive radioiodinated metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) uptake in undifferentiated adrenal malignant tumor. *Case Rep Oncol Med* **2015**: 164280, 2015
- 13) Sone H, Okuda Y, Nakamura Y, et al.: Radioiodinated metaiodobenzylguanidine scintigraphy for pheochromocytoma: a false-positive case of adrenocortical adenoma and literature review. *Horm Res* **46**: 138-142, 1996
- 14) Letizia C, De Toma G, Massa R, et al.: False-positive diagnosis of adrenal pheochromocytoma on iodine-123-MIBG scan. *J Endocrinol Invest* **21**: 779-783, 1998
- 15) Licup NL, Zaza AA, Copeland RJ, et al.: Peri-adrenal hemangioma mimicking a pheochromocytoma on metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan. *Tenn Med* **104**: 39-40, 2011
- 16) Rottenburger C, Juettner E, Harttrampf AC, et al.: False-positive radio-iodinated metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) accumulation in a mast cell-infiltrated infantile haemangioma. *Br J Radiol* **83**: e168-171, 2010
- 17) Takasu N, Hayashi M, Takara M, et al.: False-positive <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan in a patient with angiomyolipoma; positive MIBG scan does not necessarily indicate the presence of pheochromocytoma. *Intern Med* **46**: 1717-1721, 2007
- 18) Haak HR and Fleuren GJ: Neuroendocrine differentiation of adrenocortical tumors. *Cancer* **75**: 860-864, 1995
- 19) Weissferdt A, Phan A, Suster S, et al.: Adrenocortical carcinoma: a comprehensive immunohistochemical study of 40 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **22**: 24-30, 2014
- 20) Jain S, Agarwal L, Nadkarni S, et al.: Adrenocortical carcinoma posing as a pheochromocytoma: a diagnostic dilemma. *J Surg Case Rep*: rju030, 2014
- 21) Alsabeh R, Mazoujian G, Goates J, et al.: Adrenal cortical tumors clinically mimicking pheochromocytoma. *J Clin Pathol* **104**: 382-390, 1995
- 22) Akaki S, Yasui K, Sasai N, et al.: Iodine-131 MIBG uptake in hydronephrosis due to compression by a large adrenal mass. *Clin Nucl Med* **24**: 192-193, 1990
- 23) Liu B, Yang H, Codreanu I, et al.: Increased MIBG activity in the uterine cervix due to menstruation. *Clin Nucl Med* **40**: 179-181, 2015
- 24) Yang J, Codreanu I, Servaes S, et al.: Persistent intense MIBG activity in the liver caused by prior radiation. *Nucl Med* **39**: 926-930, 2014
- 25) Else T: Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. *Mol Cell Endocrinol* **351**: 66-70, 2012
- 26) Formiga MNDC, de Andrade KC, Kowalski LP, et al.: Frequency of thyroid carcinoma in Brazilian TP53 p. R337H carriers with Li Fraumeni Syndrome. *JAMA Oncol* **3**: 1400-1402, 2017

(Received on April 13, 2021)  
(Accepted on July 2, 2021)