

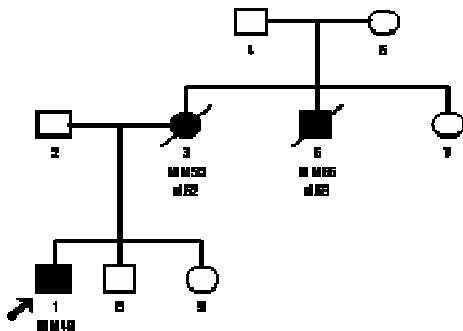
Genetyka kliniczna czerniaka

Czerniak złośliwy (MM) jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów złośliwych. Każdego roku w Polsce jest odnotowywanych niemal 2 tys. nowych zachorowań na czerniaka (1). Liczba zachorowań na ten nowotwór wśród ludzi rasy białej dramatycznie wzrosła w ostatnich latach- niemal 10-krotnie w ciągu ostatnich 50 lat (2). Uważa się, że jednym z głównych czynników sprawczych wystąpienia czerniaka jest promieniowanie ultrafioletowe (3). Szczególnie niebezpieczne wydają się być oparzenia słoneczne w dzieciństwie (4). Kolejnymi czynnikami ryzyka są: 1) dysplastyczne znamiona barwnikowe; 2) duża liczba (>100) znamion barwnikowych; 3) jasna karnacja skóry (typ I i II skóry) (5, 6).

Zwiększone ryzyko zachorowania na czerniaka u potomstwa osób chorych na ten nowotwór (7, 8) jak również rodzinne agregacje tego nowotworu sugerują, że predyspozycja genetyczna jest kolejnym istotnym czynnikiem uczestniczącym w patogenezie czerniaka. Rodzinną agregację czerniaka można zdefiniować jako: 1) wystąpienie czerniaka złośliwego u przynajmniej dwóch krewnych I stopnia; lub 2) wystąpienie czerniaka u przynajmniej dwóch krewnych I lub II stopnia. Stwierdza się ją w około 3-15% wszystkich zdiagnozowanych przypadków czerniaka (9). W naszym ośrodku wśród 665 nie selekcyjowanych pacjentów rodzinna agregacja u krewnych I stopnia występowała w 24 przypadkach (3,6%).

W części rodzin opisano współistnienie czerniaka skóry oraz gałki ocznej (10). Jak dotąd nie wiadomo jednak czy czerniak gałki ocznej jest częścią zespołu rodzinnego czerniaka skóry.

Ryc. 1. Rodzinne występowanie czerniaka u krewnych I stopnia probanta z rozpoznanym czerniakiem złośliwym



W części rodzin występuje zwiększone ryzyko MM oraz nowotworów złośliwych innych narządów, takich jak rak trzustki, piersi czy guzy ośrodkowego układu nerwowego (11-14). Podjęte w naszym Ośrodku badania rodzin z silną rodzinną agregacją nowotworów różnych narządów (CFA) sugerują trzykrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi w młodym wieku (przed 50 r.ż.) wśród krewnych I stopnia. pacjentów z MM rozpoznanych do 55 - go roku życia.

Rodzinny czerniak stanowi najprawdopodobniej heterogenną grupę przypadków o różnym typie dziedziczenia, w większości przypadków wielogenowym (15). Nierzadko obserwuje się jednak rodzinne agregacje wykazujące cechy autosomalnie dominującego typu dziedziczenia, charakterystycznego dla chorób jednogenowych o wysokiej penetracji.

Czerniak złośliwy spowodowany mutacjami konstytucyjnymi genu CDKN2A

Czerniak złośliwy występuje ze zwiększoną częstością u nosicieli mutacji genu CDKN2A (16, 17). Penetracja tego genu jest zmienna i zależna od wieku jak również położenia geograficznego (18). Mutacje germinalne genu CDKN2A wykryto w 46% rodzinnych czerniaków we Francji, 18% rodzinnych przypadków w Stanach Zjednoczonych, 8% w Szwecji i mniej niż 6% w Polsce (19-23). Przypuszcza się, że częstość występowania zmian w CDKN2A koreluje z liczbą zachorowań na MM w rodzinie oraz młodym wiekiem (<50 r.ż.) (24). Cechami charakterystycznymi dla MM wywołanego zmianami w genie CDKN2A są: 1) rodzinne występowanie; 2) współistnienie raka trzustki i według części autorów raka piersi wśród krewnych; 3) wieloogniskowość.

Badania DNA w diagnostyce MM

Mutacje genów ARF oraz CDK4, związane z wysokim ryzykiem zachorowania na MM, wykryto jak dotąd jedynie w kilku rodzinach na świecie, nie mają więc istotnego znaczenia w praktyce klinicznej. Za wyjątkiem genu CDKN2A właściwe geny wysokiego ryzyka MM nie zostały jeszcze zidentyfikowane. W większości rodzinnych czerniaków mutacje genu CDKN2A nie występują, co wskazuje na potrzebę identyfikacji nowych genów związanych z predyspozycją do tego nowotworu. Poznało kilka genów/mutacji nieznacznie modyfikujących ryzyko MM. Współdziałanie „słabych” mutacji w wielu genach oraz dodatkowo wpływ czynników środowiskowych może znacząco zwiększać ryzyko MM. Wydaje się, że uszkodzenia DNA nieznacznie modyfikujące ryzyko zachorowania odpowiadają za mało nasilone rodzinne agregacje zachorowań.

Przeprowadzone w naszym Ośrodku badania genu CDKN2A u pacjentów z MM wykazały, że częsty wariant A148T ponad dwukrotnie zwiększa ryzyko czerniaka niezależnie od wywiadu rodzinnego, zwłaszcza w młodym (<50 roku życia) wieku (25). Testy DNA można również wykonywać dla takich genów jak MC1R, XPD czy BRCA2. Poziom zwiększenia ryzyka MM dla mutacji/polimorfizmów tych genów jest niewielki, w granicach 1,5 – 3 razy (26-28). W chwili obecnej w 72% kolejnych nie selekcionowanych czerniaków badanych w naszym Ośrodku stwierdza się obecność co najmniej jednej z wyżej wymienionych zmian.

Badania skryningowe w rodzinach z czerniakiem

Wszyscy pacjenci z czerniakiem i ich krewni I-go oraz II-go stopnia co 6 miesięcy powinni zgłaszać się na dokładne badanie dermatologiczne. W przypadku obecności znamion dysplastycznych konsultacje powinny odbywać się co 3 miesiące. Zaleca się usuwanie jedynie tych znamion, które wykazują cechy transformacji nowotworowej (wzrost, obecność obwódki zapalnej, krwawienie, świąd itp.) oraz są zlokalizowane w miejscach narażonych na urazy mechaniczne.

U pacjentów ze stwierdzoną mutacją w genie CDKN2A lub z rodzinną agregacją czerniaka lub z agregacją czerniaka i raka trzustki wskazane jest wdrożenie odpowiednich programów profilaktyczno-diagnostycznych dla raka trzustki.

Wykonywanie badań kontrolnych piersi od 35–40 roku życia należy przedstawić jako opcję dla kobiet z rodzin z przynajmniej trzema zachorowaniami na nowotwory złośliwe różnych narządów wśród krewnych I stopnia– w tym na czerniaka złośliwego rozpoznanego poniżej 56. roku życia – nie spełniających rodowodowo-klinicznych kryteriów żadnego ze znanych zespołów wysokiej dziedzicznej predyspozycji do nowotworów (CFA).

Piśmiennictwo

1. Zatoński W, Tyczyński J Cancer in Poland in 2003. The Maria-Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center, Department of Epidemiology and cancer Prevention, National Cancer Registry, Warsaw 2004.

2. Weinstock MA. Issues in the epidemiology of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12, 681-98.
3. English DR, Armstrong BK, Krickler A, Fleming C. Sunlight and cancer. Review. *Cancer Causes Control*. 1997; 8 (3): 271-83.
4. Whiteman DC, Whiteman AC, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma- a systematic review of epidemiological studies. *Cancer causes control* 2001, 12, 69-82.
5. Wachsmuth RC, Harland M, Bishop JA. The atypical-mole syndrome and predisposition to melanoma. *N Engl J Med*. 1998; 339 (5): 348-9.
6. Grange F, Chompret A, Guillaud-Bataille M, Guillaume JC, Margulis A, Prade M, Demenais F, Avril MF. Comparison between familial and nonfamilial melanoma in France. *Arch Dermatol*. 1995; 131 (10): 1154-9.
7. Hemminki K, Li X, Pina K, Granstrom C, Vaitinen P. The nation-wide Swedish family-cancer database--updated structure and familial rates. *Acta Oncol*. 2001; 40 (6): 772-7.
8. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86 (21): 1600-8.
9. Greene MH, Fraumeni JF. The hereditary variant of familial melanoma, in; Clarh WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ (Eds.), *Human Malignant melanoma, grune and Stratton*, New York, 1979, 139-166.
10. de Snoo FA, Bergman W, Gruis NA. Familial melanoma: a complex disorder leading to controversy on DNA testing. *Fam Cancer* 2003; 2: 109-16.
11. Whelan, A. J.; Bartsch, D.; Goodfellow, P. J. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. *New Eng J Med* 1995; 33: 975-977.
12. Parker JF, Florell SR, Alexander A, DiSario JA, Shami PJ, Leachman SA. Pancreatic carcinoma surveillance in patients with familial melanoma. *Arch Dermatol*. 2003; 139 (8): 1019-25.
13. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, Johannsson O, Klinker M, Masback A, Westerdahl J, Olsson H, Ingvar C. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92 (15): 1260-6.
14. Kaufman DK, Kimmel DW, Parisi JE, Michels VV. A familial syndrome with cutaneous malignant melanoma and cerebral astrocytoma. *Neurology*. 1993, 43: 1728-31.
15. Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 939-971.
16. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, Higgins PA, Ally DS, Sheahan MD, Clark WH Jr, Tucker MA, Dracopoli NC. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet*. 1994; 8: 15-21.
17. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, Liu Q, Gruis NA, Ding W, Hussey C, Tran T, Miki Y, Weaver-Feldhaus J, et al. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet*. 1994; 8: 23-6.
18. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Bishop JN, Bressac-de Paillerets B, Chompret A, Ghiorzo P, Gruis N, Hansson J, Harland M, Hayward N, Holland EA, Mann GJ, Mantelli M, Nancarrow D, Platz A, Tucker MA; Melanoma Genetics Consortium. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 894-903.
19. Soufir N, Avril MF, Chompret A, Demenais F, Bombled J, Spatz A, Stoppa-Lyonnet D, Benard J, Bressac-de Paillerets B. Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. The French Familial Melanoma Study Group. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 941.
20. FitzGerald MG, Harkin DP, Silva-Arrieta S, MacDonald DJ, Lucchina LC, Unsal H, O'Neill E, Koh J, Finkelstein DM, Isselbacher KJ, Sober AJ, Haber DA. Prevalence of germ-line mutations in p16, p19ARF, and CDK4 in familial melanoma: analysis of a clinic-based population. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93: 8541-5.
21. Platz A, Hansson J, Ringborg U. Screening of germline mutations in the CDK4, CDKN2C and TP53 genes in familial melanoma: a clinic-based population study. *Int J Cancer*. 1998; 25: 13-5.
22. Platz A, Hansson J, Mansson-Brahme E, Lagerlof B, Linder S, Lundqvist E, Sevigny P, Inganas M, Ringborg U. Screening of germline mutations in the CDKN2A and CDKN2B genes in Swedish families with hereditary cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 697-702.
23. Dębniak T, Górski B, Scott RJ, Cybulski C, Mędrak K, Złowocka E, Kurzawski G, Dębniak B, Kładny J, Bielecka-Grzela S, Maleszka R, Lubiński J. Germline mutation and large deletion analysis of the CDKN2A and ARF genes in families with multiple melanoma or an aggregation of malignant melanoma and breast cancer. *Int J Cancer*. 2004, 110: 558-62.
24. Bressac-de-Paillerets B, Avril MF, Chompret A, Demenais F. Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. *Biochimie* 2002; 84: 67-74.
25. Dębniak T, Scott RJ, Huzarski T, Byrski T, Rozmiarek A, Dębniak B, Załuga E, Maleszka R, Kładny J, Górski B, Cybulski C, Gronwald J, Kurzawski G, Lubinski J. The CDKN2A common variants and their association with melanoma risk: a population-based study. *Cancer Res* 2005; 65: 835-9.
26. Tomescu D, Kavanagh G, Ha T, Campbell H, Melton DW. Nucleotide excision repair gene XPD polymorphisms and genetic predisposition to melanoma. *Carcinogenesis*. 2001, 22: 403-8.

27. Dębniak T., Scott R.J., Masojc B., Serrano-Fernandez P., Huzarski T., Byrski T., Dębniak B., Górski B., Cybulski C., Mędrek K., Kurzawski G., van de Wetering T., Maleszka R., Kładny J., Lubinski J.: *MC1R* common variants, *CDKN2A* and their association with melanoma and breast cancer risk. *Int J Cancer*, 2006, 119, 2597–2602.
28. Scott RJ, Vajdic CM, Armstrong BK, et al. BRCA2 mutations in a population-based series of patients with ocular melanoma. *Int J Cancer* 2002, 102, 188-91.