

Syndrom familiárního melanomu (s dysplastickými naevy či bez nich)

Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome – FAMMM

Foretová L.¹, Macháčková E.¹, Šachlová M.², Petráková K.², Palácová M.²

¹ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Recenze: Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutílková V., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Novotný J., Obermannová R., Ostrřížková L., Plevová P., Pohlreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slaviček L., Štekrová J., Štěpánková V., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědné geny: *CDKN2A* (transkripční varianty p16/INK4a a p14/ARF) – cyklin-dependentní inhibitor kinázy 2A, chromozom 9p21 nebo další gen *CDK4*

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní
Genetické testování indikuje klinický genetik.

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu)

1. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ Brno (RNDr. Eva Macháčková, Ph.D., emachack@mou.cz) – mutační analýza *CDKN2A* (transkripčních variant p16/INK4a a p14/ARF)
2. ÚBLG FN Praha-Motol (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fn-motol.cz) – mutační analýza *CDKN2A* (transkripčních variant p16/INK4a a p14/ARF)
3. Onkologické centrum Nový Jičín (Ing. Arpad Boday, arpad.boday@onkologickecentrum.cz) – mutační analýza *CDKN2A* (transkripčních variant p16/INK4a a p14/ARF)

Charakteristika syndromu

Asi 10 % melanomů vykazuje familiární zátěž. V některých rodinách se objevují mnohočetné naevy (10–100 naevů) na trupu a končetinách, v jiných nikoliv. Tyto naevy vykazují většinou atypie melanocytů s lymfocytární infiltrací a fibroplazií. Gen *CDKN2A* je zodpovědný za

asi 20–40 % hereditárních melanomů a 0,2–2 % sporadických melanomů. Mutace v tomto genu způsobují 58–92 % celoživotní riziko onemocnění melanomem (různé v různých zemích, nejvyšší v Austrálii, v Evropě asi 60 % celoživotně), průměrně se uvádí asi 53krát zvýšené (30–70krát) riziko oproti ostatní populaci a asi 33krát zvýšené oproti ne-nosičům mutace v rodině. Tito ne-nosiči v rodinách s prokázanou mutací nemají populační riziko melanomu, ale asi 1,7krát vyšší riziko než ostatní populace (jako u osob se světlou pokožkou, rezavými vlasy, větším množstvím pih). Kromě rizika melanomů může být u přenašečů mutace zvýšené i riziko nádorů pankreatu na 11–17 %. V některých studiích je uváděno i vyšší riziko nádorů prsu u nosiček mutace. Další nádorová onemocnění u nosičů mutace byla zaznamenána, ale výše rizika není známá (maligní myelom, nádory CNS, kolorektální karcinom, bazocelulární karcinom, nádory prostaty).

Uvedený gen *CDK4* způsobuje jen velmi malou část hereditárních melanomů a není klinicky testován.

Indikace k vyšetření *CDKN2A* genu Familiární výskyt

1. dva maligní melanomy v rodině u přírodních příbuzných prvního a druhého stupně, alespoň jeden diagnostikovaný pod 50 let

Podpořeno MZO MOU 2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

Oddělení epidemiologie
a genetiky nádorů
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: foretova@mou.cz

2. tři a více maligních melanomů v rodinné linii bez věkové limitace
3. výskyt dvou maligních melanomů a nádoru prsu nebo slinivky u přírodních příbuzných v linii

Sporadický výskyt

1. opakovaný výskyt maligního melanomu u pacienta, první dg. ve věku pod 50 let
2. vícečetná malignita u pacienta – nádor prsu/nebo nádor slinivky a maligní melanom, alespoň jeden dg. pod 50 let

Testování je indikováno genetikem po genetickém poradenství a podepsání informovaného souhlasu.

Prediktivní vyšetření je možné provádět i v dětství.

Výsledky prediktivního testování

V případě negativního prediktivního testu v rodině se zachycenou mutací je vhodné doporučit i ne-nosičům preventivní kožní sledování vzhledem k asi 1,7krát zvýšenému riziku maligního melanomu.

Doporučení ke sledování příbuzných (nosičů v rodinách s prokázanou mutací i příbuzných v rizikových rodinách s neprokázanou mutací)

Primární prevence

- ochrana pokožky a očí před slunečním zářením, brýle proti slunci s garantovanou ochranou UV filtru, vyloučit spálení pokožky
- nenavštěvovat solária, vyvarovat se pobytu na slunci přes poledne
- používat krémy s vysokým ochranným faktorem (SPF 40 a více, chráníci proti UVA a UVB, používat opakovaně při koupání na slunci, používání ochranného oděvu)
- dietní strava, omezit alkohol
- nekouřit
- k preventivnímu odstranění znamínek nepoužívat lasery bez histologického vyšetření!
- vhodné užívat potravinový doplněk beta-karotenu přes léto, samoopalovací krémy nejsou kontraindikovány z kosmetických důvodů (nejsou s UV filtrem!)

Sekundární prevence

- samovyšetřování pokožky každý měsíc, pomoc i příbuzných při prohlídkách zad
- kožní kontroly lékařem, specialistou (onkolog, kožní), v půlročních intervalech (od 10 let)
- fotodokumentace rizikových znamínek, digitální dermoskopie jako pomocné metody
- včasné chirurgické odstranění rizikových znamínek s histologickou verifikací
- oční kontroly ročně
- orientační neurologické vyšetření ročně
- ultrazvuk břišních orgánů ročně od 30 let, v případě výskytu nádorů pankreatu v rodině, vyšetření pomocí dalších metod (endoskopická ultrasonografie) se začátkem o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru slinivky v rodině, marker CA19-9
- test na krev ve stolici od 40 let ročně, koloskopie v 5–10letém intervalu od věku 45 let nebo o 10 let nižším, než byl KRCA v rodině
- urologické kontroly ročně od 40 let včetně PSA
- u žen kontroly prsů lékařem ročně, od 35 let ultrazvuk prsů, od 45 let ultrazvuk/mamograf prsů ročně, gynekologické kontroly ročně včetně UZ

Úpravy preventivního schématu vhodné dle rodinné anamnézy.

U ne-nosičů mutace v rodinách s prokázanou mutací je vhodné upozornit na možné asi 1,7krát zvýšené riziko maligního melanomu, vhodnou primární prevencí a sekundární prevencí v dospělém věku formou ročních kožních kontrol.

Literatura

1. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Annals of Surgery* 2002; 236(6): 730-737.
2. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutation for melanoma. *JNCI* 2002; 94(12): 894-903.
3. Borg A, Sandberg T, Nilsson K et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreatic carcinomas in CDKN2A mutation-positive families. *JNCI* 2000; 92(15): 1260-1266.
4. Debnjak T, Gorski B, Scott RJ et al. Germline mutations 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: 558-562.
5. Dilworth D, Liu L, Stewart K et al. Germline CDK2A mutations implicated in predisposition to multiple myeloma. *Blood* 2000; 95(5): 1869-1871.
6. Hansen CB, Wadje LM, Lowstuter K et al. Clinical germline genetic testing for melanoma. *The Lancet Oncology* 2004; 5: 314-319.
7. Harland M, Meloni R, Gruis N et al. Germline mutations of CDKN2 gene in UK melanoma families. *Human Molecular Genetics* 1997; 6(12): 2061-2067.
8. Hearle N, Damato BE, Humphreys J. Contribution of germline mutations in BRCA2, p16INK4A, p14 and p15 to uveal melanoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2003; 44(2): 458-462.
9. Lindor NM, Greene MH et al. The concise handbook of family cancer syndromes. *JNCI* 1998; 90(14): 1039-1071.
10. Monzon J, Liu L, Brill H et al. CDKN2A mutations in multiple primary melanomas. *NEJM* 1998; 338(13): 879-887.
11. Prowse AH, Schultz DC, Guo S et al. Identification of a splice acceptor site mutation in p16INK4A/p14ARF within a breast cancer, melanoma, neurofibroma prone kindreds. *J Med Genet* 2003; 40: 1-7.
12. Randerson-Moor JA, Harland M, Williams S et al. A germline deletion of p14ARF but not CDKN2A in a melanoma-neural system tumour syndrome family. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(1): 55-62.
13. Soufir N, Lacapere JJ, Bertrand G et al. Germline mutations of the INK4a-ARF gene in patients with suspected genetic predisposition to melanoma. *BJC* 2004; 90: 503-509.
14. Della Torre G, Pasini B, Frigerio S et al. CDKN2A and CDK4 mutation analysis in Italian melanoma-prone families: functional characterization of a novel CDKN2A germline mutation. *BJC* 2001; 85(6): 836-844.
15. www.genomel.org