

GENETICKÉ ZMĚNY U NĚKTERÝCH MNOHOČETNÝCH MALIGNIT

GENETIC ALTERATIONS IN SOME MULTIPLE MALIGNANCIES

VÍTOVÁ V.,
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Maligní nádorové onemocnění je doprovázeno změnou genetické výbavy organismu. Taková změna může být vrozená nebo získaná kdykoliv v průběhu života. Genetické změny se již podařilo popsat i u některých druhů vícečetných malignit (VM). Mohou mít familiární výskyt. Příkladem získaných změn jsou genetické mutace vzniklé v souvislosti s aplikací protinádorové chemo- a radioterapie po zjištění primárního zhoubného nádoru (ZN). Riziko rozvoje primárního nebo následného ZN je determinováno interakcí expozice a vnímavosti organismu. Schopnost organismu úspěšně se vyhnout karcinogenezi v důsledku expozice je částečně závislá na vrozeném stavu genů zapojených do eliminace a detoxikace karcinogenů a do regulačních odpovědí. K riziku se připojuje genetický polymorfismus. Je možné, že genetický polymorfismus může hrát větší roli u sekundárních než u primárních malignit, například v souvislosti s aplikací protinádorové chemo- a radioterapie (8).

• Pacienti se **ZN hlavy a krku** mají vysoké riziko rozvoje následných malignit tzv. horního aerodigestivního traktu. Důležitou roli v individuální genetické vnímavosti hraje mutace *p53* tumor supresorového genu. Gallo *a kol.* (2) zjistili u tří pacientů s VM v periferní krvi i v nádorové tkáni zárodečné mutace *p53*. Japonští autoři (10) našli asociaci mezi VM s participujícím dlaždicobuněčným karcinomem oesofagu nebo oropharyngolaryngu a mutací alely pro aldehyddehydrogenázu – 2 (*ALDH2*), která je klíčovým enzymem pro eliminaci acetaldehydu generovaného z metabolismu alkoholu. Mutace uvedené alely je prevalentní ve východní Asii. Tento enzym je inaktivní, což vede k excesivní akumulaci acetaldehydu a „kancerizaci“ mnoha polí horního aerodigestivního traktu. • Vrozené mutace *CDKN2A* tumor supresorového genu představují zvýšenou vnímavost k rozvoji familiárního kožního maligního melanomu i jiných typů ZN. Šest švédských - 113 *insArg* pozitivních - rodin mělo nejméně jednoho člena s **mnohočetným primárním melanomem** a s jinými malignitami (**ZN prsu nebo pankreatu**) (1). Mutace *p16INK4a* (*p16M*) rozvrátí produkci proteinu, který je nezbytný pro zastavení nekontrolovaného buněčného růstu, čímž přispívá k rozvoji karcinomu. Autoři (9) referují zvýšené riziko rozvoje subsequentního ZN digestivního traktu u mladých příslušníků 23 „melanomových“ rodin s *p16M*.

• Mnohočetná endokrinní neoplázie (**MEN**) *typu 1* je familiární onemocnění asociované s tumory pituitárními, parathyreoidey a vnitřně sekretorické složky pankreatu. V multicentrické studii (6) bylo panelem genetických testů vyšetřeno asi 100 různých případů melanomu včetně sedmi **MEN typu 1** pozitivních rodin. Závěr studie byl, že **MEN 1** gen (ztráta heterozygosity – LOH) hraje roli jen u malé podskupiny melanomů. • Dle údajů Menko *a kol.* (4, 5) kolem 5 % případů kolorektálních karcinomů vzniká v důsledku přítomnosti autosomálně dominantní genetické predispozice s vysokou penetrancí. 15 % případů má pozitivní rodinnou anamnézu. Familiární syndrom hereditárního nepolyposního kolorektálního karcinomu (**NHPPC**) je často charakterizován mikrosatelitovou instabilitou (MSI) a mutací „*mismatch repair*“ (*MMR*) genu. Planck *a kol.* (7) zjistili ve své studii vysokou

frekvenci MSI (75 %) u žen s duplicitami - ZN endometria a kolorekta, u nichž byl první nádor diagnostikován do 50 let věku a sledována ztráta exprese *MMR* proteinu, připomínající možnost zárodečné mutace, u 12 z 27 pacientek (44 %). • Familiární výskyt **ZN prsu** se zjištěním genetických mutací *BRCA 1* a *BRCA 2* může být doprovázen vývojem VM: ZN kontralaterálního prsu nebo ovaria. Hartmann *a kol.* (3) uzavírají svoji studii tím, že profylaktická mastektomie je asociována s podstatnou redukcí incidence subsequentních nádorů prsu žen s vysokým rizikem zjištěným nejen dle podkladů z rodinné anamnézy, ale také znalostí nosičství mutace genu *BRCA 1* a *BRCA 2*.

Literatura

1. Borg Å., Sandberg T., Nilsson K., et al.: High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in *CDKN2A* mutation-positive melanoma families. *Journal of the NCI*, Vol. 92, No. 15, August 2, 2000
2. Gallo O., Sardi I., Pepe G. et al.: Multiple primary tumors of the upper aerodigestive tract: Is there a role for constitutional mutations in the *p53* gene? *Int. J. Cancer*: 82, 180–186 (1999)
3. Hartmann L. C., Sellers T. A., Schaid D. J. et al.: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. *Journal of the NCI*, Vol. 93, No. 21, November 7, 2001
4. Menko F. H., Griffioen G., Wijnen J. T. et al.: Genetics of colorectal cancer. I. Non – polyposis and polyposis forms of hereditary colorectal cancer. *Ned – Tijdschr – Geneesk.* 143 (23): 1201–6 (1999)
5. Menko F. H., Griffioen G., Wijnen J. T. et al.: Genetic of colorectal cancer. II. Hereditary background of sporadic and familial colorectal cancer. *Ned – Tijdschr – Geneesk.* 143 (23): 1207–11 (1999)
6. Nord B., Platz A., Smoczyński K. et al.: Malignant melanoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and involvement of the *MEN 1* gene in sporadic melanoma. *Int. J. Cancer*: 87, 463–467 (2000)
7. Planck M., Rambech E., Möslin G. et al.: High frequency of microsatellite instability and loss of *mismatch – repair* protein expression in patients with double primary tumors of the endometrium and colorectum. *CANCER*, May 1, 2002 /Volume 94/ Number 9
8. Relling M. V.: Pharmacogenetics and second cancers, AACR Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research. October 14–18, 2002. Boston, MA. Invited Abstracts, 1243–1244
9. Schenk M., Severson R. K., Pawlish K. S.: The risk of subsequent primary carcinoma of the pancreas in patients with cutaneous malignant melanoma. *Cancer* May 1, 1998 /Volume 82/ Number 9.
10. Yokoyama A., Watanabe H., Fukuda H. et al.: Multiple cancers associated with esophageal and oropharyngolaryngeal squamous cell carcinoma and the *Aldehyde Dehydrogenase – 2* genotype in male Japanese drinkers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, Vol.11, 895 – 900, September 2002