

- ▶ **Genetische Keimbahnmutationen** sind die stärksten Risikofaktoren für das **kutane** Melanom.<sup>1-3</sup>
- ▶ Insbesondere für Hochrisikopersonen stellt die **Testung** auf solche Mutationen einen wichtigen **Beitrag zur Prophylaxe** dar.<sup>4</sup>
- ▶ Seit einem Jahr besteht nun die Möglichkeit einer genetischen Testung in der **Spezialambulanz für familiäre Melanome** am Hauttumorzentrum an der Abteilung für allgemeine Dermatologie der Medizinischen Universität Wien.



## Das familiäre Melanom

### Welchen Sinn hat eine genetische Testung?

Es gibt weltweit eine große Auswahl von genetischen Testungen für familiäre Krebsarten. Auch in Österreich werden mehrere angeboten, wovon BRCA1 und BRCA2 für familiären Brust- und Eierstockkrebs wohl die bekanntesten Beispiele sind. 10 % aller Brustkrebserkrankungen entstehen auf familiärem Hintergrund. Ähnlich verhält es sich beim Melanom. Auch hier findet man bei 10 % aller Neuerkrankungen eine positive Familienanamnese.<sup>2, 5</sup> Es ist daher anzunehmen, dass zumindest diese Melanome auf Basis einer Hochrisikomutation in der Keimbahn entstanden sind und innerhalb der Familie von Generation zu Generation weitervererbt wurde. Andererseits

ist aber auch nicht auszuschließen, dass aus verschiedenen Gründen ein familiäres Risiko unbekannt ist. Das bekannteste Gen beim familiären Melanom ist das CDKN2A-(cyclin-dependent kinase 2A-)Gen.<sup>6</sup> Trägt man eine Mutation im CDKN2A-Gen, so beträgt das berechnete Risiko, bis zum 80. Lebensjahr ein Melanom zu bekommen, etwa 60 %.<sup>7</sup> Das Risiko ist also weitaus höher als bei PatientInnen mit anderen etablierten Risikofaktoren, wie beispielweise ein bereits diagnostiziertes Melanom, andere maligne Hauttumoren, heller Hauttyp, Zahl der Sonnenbrände oder Anzahl der Naevi. Es liegt auf der Hand, dass eine solche Testung auf Hochrisikomutationen eine wertvolle Information darstellt, um Morbidität und Mortalität zu senken.



**Univ.-Prof. Dr. Ichiro Okamoto**  
Hauttumorzentrum an der Abteilung für allgemeine Dermatologie, Universitätsklinik für Dermatologie, Wien

### Für wen ist eine Testung sinnvoll?

Getestet werden sollen Personen, bei denen ein Verdacht auf das Vorliegen eines

vererbten Risikos besteht (**Tab.**).<sup>3</sup> Dieser Verdacht ist gegeben, wenn zum Beispiel 2 oder mehr Angehörige innerhalb „einer Linie“ eines Stammbaums wegen eines Melanoms behandelt wurden, wobei es unwesentlich ist, zu welchen Grad die Betroffenen miteinander verwandt sind. Weiters besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines vererbten Risikos bei PatientInnen mit mehr als einem Melanom und bei besonders jungen PatientInnen, unabhängig davon, ob eine positive Familienanamnese besteht oder nicht. Im Allgemeinen empfiehlt man eine Testung bei einem Alter von weniger als 50 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

## Was wird getestet?

Wir haben uns für die Testung von den am besten beschriebenen und somit etablierten genetischen Risikofaktoren entschieden.

### CDKN2A

Das bereits erwähnte CDKN2A-Gen ist das am besten beschriebene Hochrisikogen bei familiären Melanomen.<sup>3</sup> Mutationen in der Stammlinien-DNA (also in normalen Zellen) können in etwa 40 % aller Familien mit 2 oder mehr Angehörigen mit Melanomen mittels Sanger-Sequenzierung nachgewiesen werden. Wie oben beschrieben beträgt das Risiko, ein Melanom zu bekommen, bei einem positiven Ergebnis bei 60 % bis zum 80. Lebensjahr. Inaktivierung beziehungsweise eine Deletion des CDKN2A-Gens sind in Melanomzellen häufig, was einer Funktion eines Tu-

morsuppressorgens entspricht. CDKN2A ist ein Gen, das für 2 Proteine kodiert: für p16 und für das etwas kleinere p14ARF (ARF für „alternative reading frame“; **Abb.**).<sup>8</sup> P16 spielt vor allem in der Regulation des Zellzyklus eine Rolle. Dabei bindet p16 an weitere Schlüsselproteine (CDK4 oder CDK6) beziehungsweise Proteinkomplexe (CDK4/Cyclin D1 oder CDK6/Cyclin D1), die den Übergang der Zellen im Zellzyklus von der G1- in die S-Phase und somit die Zellteilung verhindern. Somit ist p16 ein wichtiges Kontrollprotein für die Zellteilung. Fällt diese Kontrolle aus, kann sich die Zelle ungehindert weiter teilen: es kommt zum unkontrollierten Wachstum. Man nimmt an, dass diese vorbestehenden Mutationen in der Stammlinien-DNA (also gesunden Zellen) die Entstehung von Melanomen über diese Wirkung fördern. Weiters ist bekannt, dass CDKN2A-Mutationen in der Stammlinien-DNA auch zu einem erhöhten Risiko von Pankreaskarzinomen führen.<sup>7</sup> Warum aber diese Mutation das Risiko von eben diesen Tumorarten beeinflusst, ist nicht geklärt. Erst kürzlich konnte jedoch gezeigt werden, dass p16 eine alternative Funktion hat: Neben der Funktion, den Zellzyklus zu kontrollieren, kann CDKN2A die Entstehung von reaktiven Sauerstoffradikalen („reactive oxygen species“, ROS) verhindern.<sup>9, 10</sup> ROS spielen eine bedeutsame Rolle in der Krebsentstehung, da sie zusätzlich zu exogenen Karzinogenen (wie z. B. ultraviolette Strahlen) Mutationen hervorrufen können. Somit hat UV sowohl eine direkte als auch indirekte (über ROS) mutagene Wirkung. Jenkins et al. konnte zeigen, dass bestimmte Mutationen im CDKN2A zusätzlich zur erhöhter Proliferationsrate auch zur vermehrten ROS-Entstehung in normalen Zellen führen und diese somit anfälliger auf erworbene Mutationen machen.<sup>10</sup>

P14ARF ist ein weiteres Produkt des CDKN2A-Gens und unterscheidet sich hauptsächlich von p16 durch das erste Exon (**Abb.**)<sup>8</sup>: Anstelle des Exon 1 $\alpha$  wird das Exon 1 $\beta$  transkribiert. Da sich p14ARF und p16 das Exon 2 teilen, betreffen Mu-

tationen in diesem Exon beide Produkte des CDKN2A-Gens. Es gibt aber auch isolierte Mutationen, die nur das p16 (Mutationen in Exon 1 $\alpha$ ) oder das p14ARF (Mutationen in Exon 1 $\beta$ ) betreffen. Das p14ARF-Protein hemmt den Abbau von p53, einem anderen Tumorsuppressorprotein. P53 wird durch HDM2 ubiquitiniert, wodurch p53 abgebaut wird. In gesunden Zellen verhindert p14ARF den Abbau von p53, indem es HDM2 hemmt. Somit können DNA-Schäden (Mutationen) repariert oder Zellen mit irreparablen Mutationen durch Apoptose beseitigt werden. Fehlt aber p14ARF, dann funktioniert dieser wichtige Reparatursmechanismus nicht, die Zellen vermehren sich ungehindert und fördern so eine Tumorentstehung, indem die Mutationen an die Tochterzellen weitergegeben werden.

### CDK4

In vereinzelten Familien, die Wildtyp für CDKN2A waren, konnten Mutationen im CDK4-Gen gefunden werden.<sup>11</sup> CDK4 ist eine Kinase, die – wie bereits beschrieben – gemeinsam mit Cyclin D1 einen Komplex bildet und über die Inaktivierung von pRB die Zellteilung einleitet. Diese Mutationen sind zwar selten, führen jedoch zu einem ebenso hohen Risiko wie bei TrägerInnen einer CDKN2A-Mutation. Interessanterweise hat keines der beiden Gene, weder CDKN2A noch CDK4, Einfluss auf Pigmentierung sowie UV-Empfindlichkeit oder helle Haarfarbe.

### MC1R

Im Gegensatz zu den so genannten Hochrisikogenen (CDKN2A und CDK4) spielt MC1R eine wesentliche Rolle in der Produktion vom Melanin und somit in der Pigmentierung von Haut, Haaren und Augen.<sup>12</sup> MC1R ist ein Rezeptor, der nach Aktivierung durch den Liganden MSH die Produktion von Melanin veranlasst.<sup>13</sup> Das Gen für diesen Rezeptor ist besonders reich an so genannten genetischen Varianten.<sup>14</sup> Diese Varianten entscheiden, ob und wie

#### Tab.: Beratungskriterien

Personen oder Familien, bei denen folgende Kriterien zutreffen, wird eine genetische Beratung empfohlen:

- 2 oder mehr betroffene Blutsverwandte
- PatientInnen mit 2 oder mehr primären Melanomen
- PatientInnen jünger als 50 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

viel vom weniger protektiven Phäomelanin – im Gegensatz zum Eumelanin – produziert wird. Das Phäomelanin ist von der Farbe her rötlich, im Vergleich zum (dunkel-)braunen Eumelanin. Ist man TrägerIn einer so genannten „R“-Variante („R“ wie rot), dann hat man eine besondere Neigung zu roten Haaren und UV-empfindlicher Haut (Hauttyp I oder II). Die MC1R-Varianten geben also Auskunft darüber, wie sonnenempfindlich eine Person ist. Außerdem entstehen bei UV-Exposition von Phäomelanin die bereits oben beschriebene ROS. Das Phäomelanin stellt nicht nur einen schlechteren UV-Schutz dar, sondern fördert noch zusätzlich Mutationen durch die Entstehung von ROS. In Kombination mit der Analyse für Hochrisikomutationen können diese Varianten helfen, die Bedeutung des UV-Schutzes als prophylaktische Maßnahme zu evaluieren. Im Gegensatz zu CDKN2A und CDK4 erhöhen genetische Varianten von MC1R nicht nur das Risiko für Melanome, sondern auch für andere, viel häufigere kutane Malignome wie Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome.<sup>15, 16</sup>

## MITF

MITF ist ein Gen, das für die Differenzierung von Melanozyten und für die Melaninsynthese verantwortlich ist.<sup>17</sup> Eine Variante in diesem Gen in der Stammlinien-DNA erhöht das Risiko für ein Melanom auf das Fünffache einer Normalperson. Ein weiteres Gen, das zwar nicht in der Routine getestet wird, aber aus Gründen der Vollständigkeit erwähnt werden sollte, ist das BAP-1-Gen.<sup>18</sup> Dieses Gen wurde zunächst in 2 großen Familien mit einer Häufung von hauptsächlich uvealen Melanomen, klinisch wie histologisch charakteristischen Naevi (helle, kalottenförmige Naevi) und einzelnen kutanen Melanomen beschrieben (Wiesner 2011). Allerdings fehlen bisweilen große epidemiologische Studien, die eine routinemäßige Testung bei Verdacht auf ein familiäres kutanes Melanom rechtfertigen. Ebenso ist ein erhöhtes Risiko für kutane Me-

lanome im Zusammenhang mit anderen hereditären Krebsyndromen beschrieben worden, wie zum Beispiel beim hereditären Retinoblastom (verursacht durch Mutationen im RB1-Gen) oder beim familiären Brustkrebs (verursacht durch Mutationen im BRCA2-Gen). Allerdings stehen hier – wie der Name bereits sagt – andere Krebsarten im Vordergrund und Mutationen in diesen Genen machen nur einen Bruchteil aller kutanen Melanome aus, die familiär auftreten.

## Sind andere Tumorarten bei familiären Melanomen betroffen?

Mutationen im CDKN2A-Gen bedingen auch ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome. Das Risiko beträgt zwischen 17 und 25 %. Eine international gültige Richtlinie zur Früherkennung von Pankreaskarzinomen existiert jedoch derzeit nicht. Allerdings wird eine Screeninguntersuchung ab dem 50. Lebensjahr allgemein für sinnvoll erachtet. Sollte in der Familie bereits ein Pankreaskarzinom bestehen, wird eine Untersuchung 10 Jahre vor dem jüngsten bekannten Betroffenen in der Familie empfohlen. Als Methode wird entweder eine endoskopische Sonografie oder eine MRCP gewählt.

## Was kann diesen Betroffenen geraten werden?

Bei PatientInnen, die bereits entsprechend einem Nachsorgeschema aufgrund eines bereits diagnostizierten Melanoms regelmäßig kontrolliert werden, ist keine zusätzliche Untersuchung notwendig. Allerdings ist aufgrund des erhöhten Risikos eines Zweitmelanoms oder weiterer Melanome eine Fortführung der klinischen Inspektion auch nach den bisher empfohlenen 10 Jahren nach Erstdiagnose sinnvoll.<sup>19–21</sup> Bei gesunden TrägerInnen wird eine regelmäßige Kontrolle durch den Facharzt empfohlen.<sup>21</sup> Die Frequenz ist abhängig von der Klinik, wie zum Beispiel der Zahl und Art der Naevi, jedoch sollte sie mindestens einmal im Jahr stattfinden.

Zusätzlich wird empfohlen, dass TrägerInnen monatlich ihre Haut selbst untersuchen.<sup>22</sup> Außerdem sind entsprechend dem Hauttyp und den MC1R-Sequenzdaten entsprechende Beratungen betreffend Sonnenschutz zur Prophylaxe unentbehrlich. Bezüglich des Pankreaskarzinomrisikos sollte darauf hingewiesen werden, dass Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum und Übergewichtigkeit die größten Risikofaktoren sind.<sup>22, 23</sup> Somit ist auch hier das Risiko durch entsprechendes Verhalten kontrollierbar. ■

- 1 Kamb A et al., Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet* 1994; 8:23–6
- 2 Ford D et al., Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. *Int J Cancer* 1995; 62:377–81
- 3 Hansen CB et al., Clinical germline genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol* 2004; 5:314–9
- 4 de Snoo FA et al., Genetic testing in familial melanoma: uptake and implications. *Psychooncology* 2008; 17:790–6
- 5 Goldstein AM et al., Prospective risk of cancer in CDKN2A germline mutation carriers. *J Med Genet* 2004; 41:421–4
- 6 Hussussian CJ et al., Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994; 8:15–21
- 7 Goldstein AM et al., High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006; 66:9818–28
- 8 Meyle KD, Gulberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet* 2009; 126:499–510
- 9 Cust AE et al., MC1R genotype as a predictor of early-onset melanoma, compared with self-reported and physician-measured traditional risk factors: an Australian case-control-family study. *BMC Cancer* 2013; 13:406 [Epub ahead of print]
- 10 Jenkins NC et al., Familial melanoma-associated mutations in p16 uncouple its tumor-suppressor functions. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1043–51
- 11 Zuo L et al., Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 1996; 12:97–9
- 12 Goldstein AM et al., Association of MC1R variants and risk of melanoma in melanoma-prone families with CDKN2A mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2208–12
- 13 Beaumont KA et al., Altered cell surface expression of human MC1R variant receptor alleles associated with red hair and skin cancer risk. *Hum Mol Genet* 2005; 14:2145–54
- 14 Demenais F et al., Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers: a GenoMEL study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1568–83
- 15 Box NF et al., Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2001; 116:224–9
- 16 Ferrucci LM et al., Host phenotype characteristics and MC1R in relation to early-onset basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2012; 132:1272–9
- 17 Yokoyama S et al., A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature* 2011; 480:99–103
- 18 Wiesner T et al., Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011; 43:1018–21
- 19 van der Rhee JJ, Bergman W, Kukutsch NA, Impact of dermoscopy on the management of high-risk patients from melanoma families: a prospective study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:428–31
- 20 van der Rhee JJ et al., Effectiveness and causes for failure of surveillance of CDKN2A-mutated melanoma families. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:289–96
- 21 van der Rhee JJ et al., Surveillance of second-degree relatives from melanoma families with a CDKN2A germline mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:1771–7
- 22 Aspinwall LG et al., Genetic testing for hereditary melanoma and pancreatic cancer: a longitudinal study of psychological outcome. *Psychooncology* 2013; 22:276–89
- 23 Vasen HF et al., Magnetic resonance imaging surveillance detects early-stage pancreatic cancer in carriers of a p16-Leiden mutation. *Gastroenterology* 2011; 140:850–6