



# Ιατρείο Οικογενούς Μελανώματος Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»: Προσφέροντας εξατομικευμένη συμβουλευτική στους ασθενείς και τις οικογένειες

Ειρήνη Στεφανάκη<sup>1</sup>, Αλέξανδρος Στρατηγός<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Επίκουρη Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

<sup>2</sup> Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

## Familial Melanoma Clinic at “Andreas Syggros” Hospital: Offering individualized genetic counselling to patients and families

Irene Stefanaki<sup>1</sup>, Alexander Stratigos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor of Dermatology-Venereology, “Andreas Syggros” Hospital

<sup>2</sup> Professor of Dermatology-Venereology, “Andreas Syggros” Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος οικογενές μελάνωμα χρησιμοποιείται όταν σε μία οικογένεια υπάρχουν τουλάχιστον 2 συγγενείς πρώτου βαθμού με μελάνωμα ή τουλάχιστον 3 πάσχοντα μέλη με οποιοδήποτε βαθμού συγγένεια. Πρόκειται για σπάνιο νόσημα και υπολογίζεται ότι αποτελεί περίπου το 5-12% του συνόλου των μελανωμάτων. Έως σήμερα έχουν βρεθεί παθογόνες κληρονομούμενες παραλλαγές στα γονίδια *CDKN2A*, *CDK4*, *POT1*, *TERT*, *ACD*, *TERF2IP*, *MITF* και *BAP1* που σχετίζονται με το νόσημα. Οι φορείς αυτών των παθογόνων παραλλαγών συνήθως αναπτύσσουν μελάνωμα σε νεαρή ηλικία και έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης πολλαπλών πρωτοπαθών μελανωμάτων, ενώ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και για άλλες κακοήθειες. Στο νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός» λειτουργεί το Ιατρείο Οικογενούς Μελανώματος με στόχο την εξατομικευμένη συμβουλευτική στους ασθενείς και τις οικογένειές τους.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Οικογενές μελάνωμα, γενετικό τεστ, γενετική συμβουλευτική

### ABSTRACT

Familial melanoma is a term used in referring to families in which at least two first-degree relatives, or at least three relatives of any degree, have a history of melanoma. It is a rare disease, accounting for approximately 5–10% of all melanoma cases. Studies of familial melanoma have identified germline pathogenic variants in the genes *CDKN2A*, *CDK4*, *POT1*, *TERT*, *ACD*, *TERF2IP*, *MITF*, and *BAP1*, which are associated with increased disease susceptibility. Carriers of these variants tend to develop melanoma at a younger age and/or have multiple primary melanomas, and they also face an increased risk of other malignancies. The Familial Melanoma Clinic operating at Andreas Syggros Hospital offers individualized counselling to patients and their families.

**KEYWORDS:** Familial melanoma, genetic test, genetic counselling



Ο όρος **οικογενές μελάνωμα** (familial melanoma) χρησιμοποιείται όταν σε μία οικογένεια υπάρχουν τουλάχιστον **δύο συγγενείς πρώτου βαθμού ή τουλάχιστον τρία μέλη οποιουδήποτε βαθμού συγγένειας** με ιστορικό μελανώματος. Περίπου 5–10% των ασθενών με μελάνωμα έχουν έναν στενό συγγενή με μελάνωμα, ενώ 1–2% έχουν δύο ή περισσότερους συγγενείς με ιστορικό της νόσου. Το οικογενές μελάνωμα είναι **σπάνιο νόσημα**, με επίπτωση στην Ευρώπη 1/90.000 κατοίκους, και φέρει τον κωδικό **ORPHA:618** στο **Orphanet** (<https://www.orpha.net>).

Πρόκειται για **κληρονομούμενο νόσημα**, με τρόπο μετάδοσης είτε **αυτοσωμικό επικρατούντα**, είτε **πολυγονιδιακό/πολυπαραγοντικό**. Το γενετικό υπόβαθρο είναι γνωστό περίπου στο 50% των περιπτώσεων οικογενούς μελανώματος. Τα εμπλεκόμενα **γονίδια είναι υψηλής διεισδυτικότητας/υψηλού κινδύνου**, και είναι εξαιρετικά σπάνια στον γενικό πληθυσμό ή μεταξύ των σποραδικών περιστατικών μελανώματος. Οι φορείς γαμετικών παθογόνων παραλλαγών σε αυτά τα γονίδια έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος σε **νεαρή ηλικία, πολλαπλών πρωτοπαθών μελανωμάτων**, ή/και **άλλων τύπων καρκίνου**, πέραν του μελανώματος. Το υπόλοιπο 50% ενδέχεται να οφείλεται είτε σε γαμετικές παραλλαγές γονιδίων που δεν έχουν ακόμη ανιχνευθεί, είτε σε **συνδυασμό παραλλαγών σε γονίδια μέτριου ή χαμηλού κινδύνου** για μελάνωμα.

Το πρώτο γονίδιο που συσχετίστηκε με το οικογενές μελάνωμα και εκείνο που ανιχνεύεται πιο συχνά είναι το **CDKN2A**<sup>1</sup>. Το γονίδιο αυτό έχει την ιδιαιτερότητα ότι κωδικοποιεί δύο ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες, τις p16INK4a και p14ARF, οι οποίες συμβάλλουν στην καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και εμπλέκονται στη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες. Το επόμενο γονίδιο που συνδέθηκε με την κληρονομική προδιάθεση για μελάνωμα είναι το **CDK4**<sup>2</sup>, το οποίο κωδικοποιεί μία πρωτεϊνική κινάση σερίνης που συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Οι σύγχρονες μέθοδοι γονοτύπησης οδήγησαν τα τελευταία χρόνια στην αναγνώριση και άλλων γονιδιακών περιοχών υψηλού κινδύνου για μελάνωμα, οι οποίες περιλαμβάνουν: αλλαγές στον **υποκινητή του γονιδίου TERT** που κωδικοποιεί την καταλυτική υπομονάδα της τελομεράσης<sup>3</sup>, τα γονίδια **POT1**, **ACD** και **TERF2IP** που σχετίζονται με την προστασία των τελομερών και οι πρωτεΐνες τους αποτελούν μέρος του συμπλόκου shelterin<sup>4</sup>, και το γονίδιο **BAP-1** που έχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, της κυτταρικής διαφοροποίησης και της απόπτωσης<sup>5</sup>.

Πολύ σημαντική είναι η αναγνώριση τα τελευταία χρόνια **άλλων κακοηθειών** (εκτός από το μελάνωμα)

που σχετίζονται με τα συγκεκριμένα γονίδια. Ενδεικτικά, οι φορείς μεταλλάξεων στο **CDKN2A** έχουν έως 17% πιθανότητα να εμφανίσουν **καρκίνο παγκρέατος** μέχρι την ηλικία των 75 ετών<sup>6</sup>, και 59% έως την ηλικία των 85 να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού, της κεφαλής και τραχήλου, του πνεύμονα, του οισοφάγου, του στομάχου ή νεανική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία<sup>7</sup>. Αντίστοιχα, παθογόνες παραλλαγές στο **BAP-1** συμβάλλουν στην ανάπτυξη εκτός του δερματικού και **οφθαλμικού μελανώματος**, στην εμφάνιση άτυπων μελανοκυτταρικών όγκων (BAP1-inactivated melanocytic tumors, BIMTs)<sup>8</sup>, **μεσοθηλιώματος**, αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα, μηνιγγιώματος, χολαγγειοκαρκινώματος, νευροενδοκρινικού καρκινώματος, καρκίνου των νεφρών, του μαστού, του στομάχου και του θυρεοειδούς<sup>9</sup>. Έχει υπολογιστεί ότι 63.5% των φορέων γαμετικών παραλλαγών στο BAP1 θα εμφανίσουν τουλάχιστον 1 από αυτούς τους όγκους<sup>9</sup>.

Οι οικογένειες με οικογενές μελάνωμα μπορούν να ελεγχθούν γενετικά, να υποβληθούν δηλαδή σε γενετικό τεστ, για να διαπιστωθεί αν τα πάσχοντα μέλη έχουν παθολογικές αλλαγές στα γνωστά γονίδια υψηλού κινδύνου για μελάνωμα.

Το **Ιατρείο Οικογενούς Μελανώματος του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός»** λειτουργεί στα πλαίσια του Κέντρου Μελανώματος και Καρκίνου του Δέρματος του Νοσοκομείου. Το Ιατρείο έχει πιστοποίηση ISO 9001, και έχει αναγνωριστεί ως Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης. Οι υπηρεσίες που προσφέρει το Ιατρείο περιλαμβάνουν:

1. **Επιβεβαίωση της διάγνωσης οικογενούς μελανώματος** μέσω λεπτομερούς καταγραφής του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και σχεδιασμού γενεαλογικού δέντρου.
2. **Ενημέρωση και συμβουλευτική ασθενών**. Επιπλέον στα πλαίσια συσχέτισης του οικογενούς μελανώματος με άλλους καρκίνους συζητείται η σημασία έγκαιρης διάγνωσης άλλων τύπων καρκίνων. Οι οδηγίες αυτές εξατομικεύονται ανάλογα με το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό.
3. **Δημιουργία βιοτράπεζας** για τη διεξαγωγή επιστημονικού έργου. Στα πλαίσια ερευνητικού πρωτοκόλλου διενεργείται γενετικός έλεγχος με αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS). Για το σκοπό αυτό έχει σχεδιαστεί προσαρμοσμένο panel για μελέτη εξώνων των γονιδίων υψηλού κινδύνου που σχετίζονται με οικογενές μελάνωμα.
4. Παραπομπή των ασθενών που επιθυμούν τη **διενέργεια γενετικού τεστ** για διαγνωστικούς λόγους στο Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής του Ανθρώπου, ΙΠΡΕΤΕΑ, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος. Σε όλες τις πα-

ραπάνω περιπτώσεις παρέχεται γενετική συμβουλευτική πριν και μετά τον γονιδιακό έλεγχο. Μέσω της συνεργασίας με το Ελληνικό Δίκτυο Μοριακής Ογκολογίας (ΕΔΙΜΟ), έχει δρομολογηθεί η δωρεάν παροχή αυτής της υπηρεσίας, ακολουθώντας προτυποποιημένη διαδικασία παραπομπής.

5. **Δερματοσκοπική παρακολούθηση** και ολόσωμη **3D απεικόνιση** (VECTRA WB360).
6. Οι φορείς παθογόνων παραλλαγών παραπέμπονται για **screening σχετιζόμενων καρκίνων**, πχ οι φορείς μεταλλάξεων στο γονίδιο *CDKN2A* παραπέμπονται για έλεγχο καρκίνου του παγκρέατος.

7. Δίνεται η δυνατότητα να προσέρχονται **συγγενικά μέλη** για ενημέρωση, συμβουλευτική, και πιθανή παραπομπή για διενέργεια γενετικού ελέγχου.

Στο Ιατρείο Οικογενούς Μελανώματος παρακολουθούνται πάνω από 200 ασθενείς με οικογενές μελάνωμα από τους οποίους οι περισσότεροι έχουν υποβληθεί σε γενετικό έλεγχο. Σε ποσοστό 32% οι ασθενείς που έκαναν γενετικό έλεγχο ήταν φορείς παθογόνων παραλλαγών του *CDKN2A*<sup>10</sup>, υπογραμμίζοντας την **αξία της γενετικής συμβουλευτικής και του γενετικού τεστ** σε αυτό τον πληθυσμό.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gruis NA, Sandkuijl LA, van der Velden PA, Bergman W, Frants RR. *CDKN2* explains part of the clinical phenotype in Dutch familial atypical multiple-mole melanoma (FAMMM) syndrome families. *Melanoma Res.* 1995;5(3), 169-77.
2. Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein AM, Tucker MA, Walker GJ, Hayward N, Dracopoli NC. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of *CDK4* in familial melanoma. *Nat Genet.* 1996;12(1):97-9.
3. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. *TERT* promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science.* 2013;339 (6122), 959-611.
4. Shi J, Yang XR, Ballew B, Rotunno M, Calista D, Fargnoli MC, et al. Rare missense variants in *POT1* predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet.* 2014;46, 482-6.
5. Cheung M, Talarchek J, Schindeler K, Saraiva E, Penney LS, Ludman M, Testa JR. Further evidence for germline *BAP1* mutations predisposing to melanoma and malignant mesothelioma. *Cancer Genet.* 2013;206(5):206-10.
6. Kimura H, Klein AP, Hruban RH, Roberts NJ. The Role of Inherited Pathogenic *CDKN2A* Variants in Susceptibility to Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2021; 50(8), 1123-1130.
7. Mukherjee B, Delancey JO, Raskin L, Everett J, Jeter J, Begg CB, et al. Risk of non-melanoma cancers in first-degree relatives of *CDKN2A* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(12), 953-6
8. Martorano LM, Winkelmann RR, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Campbell SM. Ocular melanoma and the *BAP1* hereditary cancer syndrome: implications for the dermatologist. *Int J Dermatol.* 2014;53(6), 657-63.
9. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. *BAP1* and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3),153-9.
10. Kypreou K, Stergiopoulou A, Plaka M, Befon A, Chardalia V, Stratigos IA, Stratigos AJ, Stefanaki I. Targeted sequencing analysis of loci implicated in familial melanoma in a Greek cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(6):e525-e527.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Ειρήνη Στεφανάκη**

Α΄ Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

irenestefanaki@hotmail.com