

Genetické pozadie kožných nádorov

MUDr. Zuzana Murárová, PhD.

Národný onkologický ústav, Bratislava

Na koži sa vyskytuje viac ako 100 typov nádorov. Mnohé z nich vznikajú na genetickom alebo familiárnom podklade. Bazocelulárny (BCC) a kožný skvamocelulárny karcinóm (cSCC) patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce zhubné kožné nádory a ich výskyt neustále rastie. Výskyt malígneho melanómu nie je taký častý ako pri BCC a cSCC, no medziročne pozorujeme približne o 5 % prípadov tohto zákerného ochorenia viac. Na Slovensku bolo v roku 2022 hlásených 1 039 nových prípadov malígneho melanómu s incidenciou 20,3 prípadu na 100 000 obyvateľov (európsky priemer je 21,4 na 100 000) a 29 273 nemelanómových kožných nádorov (NMSC) pod MKCH diagnózou C44 s incidenciou 538,6 na 100 000 obyvateľov. Skutočný výskyt NMSC je však podľa odhadov omnoho vyšší vzhľadom na nekompletné hlásenie týchto nádorov (nádory odstránené nechirurgickými metódami, početné nádory).

Hlavným etiologickým faktorom vývoja BCC, SCC a malígneho melanómu je expozícia UV žiareniu, so zvýšeným rizikom ich vzniku však súvisí aj niekoľko dedičných syndrómov a génov. Poznanie rizikových faktorov v rozvoji kožnej karcinogenézy nám umožňuje zamerať sa na ne cielene v prevencii týchto častých onkologických ochorení.

Kľúčové slová: malígný melanóm, bazocelulárny karcinóm, génové mutácie, skvamocelulárny karcinóm kože, prevencia kožnej rakoviny

Genetic background of skin tumors

More than 100 types of tumors occur on the skin. Many of them arise from a genetic or familial background. Basal cell (BCC) and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) are the most common malignant skin tumors and their incidence is constantly increasing. The incidence of malignant melanoma is not as frequent as that of BCC and cSCC, but we observe approximately 5% more cases of this malignant disease year-on-year. In Slovakia, 1039 new cases of malignant melanoma were reported in 2022 with an incidence of 20.3 cases per 100,000 inhabitants (the European average is 21.4 per 100,000) and 29,273 non-melanoma skin tumors (NMSC) under MKCH diagnosis C44 with an incidence of 538.6 cases per 100,000 inhabitants. However, the actual incidence of NMSC is estimated to be much higher, due to incomplete reporting of these tumors (tumors removed by non-surgical methods, numerous tumors...)

The main etiological factor in the development of BCC, SCC and malignant melanoma is exposure to UV radiation, however, several hereditary syndromes and genes are also associated with an increased risk of their development. Knowing the risk factors in the development of skin carcinogenesis allows us to target them specifically in the prevention of these frequent oncological diseases.

Key words: malignant melanoma, basal cell carcinoma, gene mutations, cutaneous squamous cell carcinoma, skin cancer prevention

Dermatol. prax, 2024;18(3):110-116

Bazocelulárny karcinóm

Bazocelulárny karcinóm (BCC) je najčastejší ľudský zhubný nádor s kontinuálne zvyšujúcou sa ročnou incidenciou. Zvyšujúci sa výskyt BCC pozorujeme v mnohých krajinách v dôsledku starnutia populácie, voľnočasových aktivít spojených s vyššou expozíciou UV žiareniu, zmenou obliekania, imunosupresie. Existujú regionálne rozdiely v hlásených prípadoch BCC v dôsledku geografickej polohy. So svojimi všetkými variantami predstavuje 3/4 všetkých nemelanómových kožných nádorov. Vzhľadom na vysokú incidenciu náklady na liečbu pacientov s bazocelulárnym karcinómom sú veľkou záťažou pre zdravotné systémy mnohých krajín. Ak je tento nádor zachytený včas, je ľahko liečiteľný dostupnou terapiou. Oproti ostatným zhubným kožným nádorom má BCC

veľmi nízky metastatický potenciál, no časť bazaliómov sa môže správať invazívne a lokálne deštruktívne, pri neskoršej diagnostike a liečbe môžu pacienta významne mutilovať (1).

Bazocelulárny karcinóm vzniká z unipotentných kmeňových buniek z unipoténnej vrstvy epidermy a kožných adnex. Chronická expozícia zdrojom UV žiarenia je primárnou príčinou vývoja bazocelulárneho karcinómu. Najväčší význam je pripisovaný UVB žiareniu (290 – 320 nm), ktoré je schopné poškodzovať bunkovú DNA a spôsobuje jej mutácie s výskytom tymidínových dimérov. Bazocelulárny karcinóm je jeden z najčastejšie mutovaných kožných nádorov. V súčasnosti sa štúdie zameriavajú aj na úlohu molekulárnych, genetických a iných faktorov, ako sú chemické látky, ionizačné žiarenie, imunosupresia a i.

Genetické pozadie BCC

Vo väčšine prípadov môžeme považovať bazocelulárny karcinóm za sporadický nádor, vznikajúci na podklade novo-generovanej somatickej mutácie. S prihliadnutím na rizikové faktory konkrétneho pacienta je táto hypotéza aplikovateľná i pri viacpočetnom výskyte týchto nádorov u jedného pacienta. Napriek tomu existujú nespochybniteľné dôkazy o vplyve dedičnosti pri vzniku BCC. Dôsledná rodinná anamnéza je preto nevyhnutnou súčasťou vyšetrenia pacienta. Dodnes je známych aj niekoľko dedičných ochorení, ktoré sú sprevádzané vznikom BCC, najmä Gorlinov-Goltzov syndróm, Bazexov syndróm či xeroderma pigmentosa (tabuľka 1). Významné poznatky o molekulovej etiopatogenéze BCC boli získané práve genetickými analýzami Gorlinovho-Goltzovho syndrómu, ktoré odhalili mutačné zmeny za-

príčiňujúce inaktiváciu dôležitého tumor supresorového Patched génu 1 (PTCH1). Tento gén kóduje transmembránový proteín Ptch-1, ktorý významne participuje v Sonic hedgehog signálnej dráhe, ktorá je veľmi významným regulátorom morfogénézy. Mutácie postihujúce túto dráhu sú najbežnejšími mutáciami BCC, či už sporadickými alebo syndromickými. Samotný proteín Sonic hedgehog (Shh) je ako signálna molekula naviazaný na membráne na proteín Patched-1 (Ptch-1), ktorý je chápaný ako tumor supresor. Na ten je v signálnej kaskáde naviazaný proteín Smoothened (Smo). Ptch-1 funguje ako supresor Smo, preto mutácia Ptch-1 zvyšuje proteín G aktivitu, ktorý aktivuje proteíny zo skupiny Gli, ktoré sú následne transportované do bunkového jadra a ako transkripčné faktory ovplyvňujú génovú expresiu. Transkripčné faktory Gli sa môžu ďalej viazať na proteíny SUFU, ktoré inaktivujú a tak ostávajú proteíny Gli konštitucionálne aktivované. V pozadí 44 – 100 % bazaliómov je inaktivačná mutácia tumor supresorového génu p53, ktorý je lokalizovaný na 17. chromozóme. Doterajšie výsledky štúdií preukazujú, že UV žiarenie je zodpovedné za indukciu mutácií tumor supresorového génu p53, a tak pravdepodobne za iniciáciu obidvoch foriem – indolentných aj agresívnych variantov BCC (2, 3, 4). Za normálnych okolností vedie poškodenie DNA (najčastejšie UV žiarením) k aktivácii tohto génu a zastaveniu bunkového cyklu, kedy má bunka čas na opravu genetickej informácie, pri výraznom poškodení až k bunkovej smrti. Preto mutácia p53 významnou mierou prispieva k vzniku kožných nádorov. Veľký význam však zohráva aj individuálna genetická predispozícia súvisiaca najmä s polymorfizmami génov niektorých reparačných a detoxikačných enzymatických systémov (cytochrómu p450, glutatión-S-transferázy, receptoru melanokortínu) (5). UVA žiarenie (320 – 400 nm) je taktiež zodpovedné za rozvoj bazocelulárneho, skvamocelulárneho karcinómu a malígneho melanómu. Je schopné prieniku cez sklo, zodpovedné je za fotostarnutie a fotoimunopresiu. Pri intermitentnom ožarovaní vzniká chronické prozápalové mikroprostredie, tvorba kyslíkových radikálov, ktoré bunka nie je schopná odstrániť, s následným

Tabuľka 1. Najčastejšie genodermatózy súvisiace s bazocelulárnym karcinómom (EADO guideline) (6)

Genodermatóza	Postihnuté gény	Dedičnosť	Hlavné charakteristiky
Xeroderma pigmentosum	DNA reparačné gény <i>XPA, XPB/ERCC3, XPC, XPD/ERCC2, XPE, XPF/ERCC4, XPG/ERCC5</i>	AR	mnohopočetné kožné nádory (BCC, SCC, melanóm), prekancerózy, pehy, hypopigmentácie na slnku exponovaných miestach, neurologické poruchy
Gorlinov-Goltzov syndróm	<i>PTCH, SMO, SUFU</i>	AD	mnohopočetné BCC, odontogénne keratocysty, palmo-plantárne jamky, skeletálne abnormality
Bazex-Dupré-Christol syndróm	X-viazaná dysregulácia <i>ARHGAP36</i>	AD	mnohopočetné BCC, atrophoderma follicularis, kongenitálna hypotrichóza, hypohidróza, milie na tvári
Okulokutánný albinizmus	<i>TYR, OCA2</i>	AR	mnohopočetné kožné nádory vrátane BCC, albinizmus, nystagmus, strabizmus, znížená zraková ostrosť
Muir-Torre syndróm	<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	AD	nádory mazových žliaz, keratoakantómy, sSCC a BCC, jedna alebo viac viscerálnych malignít najmä gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu

vznikom oxidačného stresu a poškodenia bunky. Známkou chronického poškodenia kože UV žiarením (tzv. photodamage) sú spojené so zvýšeným rizikom bazocelulárneho karcinómu. Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV) bola v prípade keratóz dokumentovaná viacerými autormi a môže prispieť k vývoju NMSC. Vírusový onkoproteín E6 z beta HPV má schopnosť viazať sa na p53 proteín a inaktivovať ho, čo má za následok zamedzenie indukcie apoptózy buniek poškodených UV žiarením prostredníctvom redukcie proapoptického proteínu BCL2. Onkoproteín E7 interferuje s p16. Týmito mechanizmami dochádza k hromadeniu mutácií a onkogénnej transformácii keratinocytov, ktoré sú citlivejšie na UV žiarením indukovanú karcinogénézu. Známa je asociácia vzniku bazaliómu s mnohopočetnými solárnymi keratózami. Viac než 10 keratóz zvyšuje riziko BCC pätnásobne (6).

Syndróm névoidných bazaliómov, Gorlinov-Goltzov syndróm

NBCCS – dedičnosť v prípade tohto ochorenia je autozomálne dominantná s úplnou penetranciou, no miera expresivity kolíše medzi generáciami. Prevalencia sa pohybuje medzi 1/57 000 – 160 000 obyvateľov. Dôvodom je dedičná mutácia PTCH1 génu lokalizovanom na chromozóme 9q22.3-q31, ktorý kóduje transmembránový glykoproteín fungujúci ako antagonista hedgehog signálnej dráhy. V 20 – 30 % ide o *de novo* mutáciu, spôsobuje u pacientov vznik

viacpočetných bazaliómov. Do 20 rokov života sa vyskytne BCC u 75 % pacientov, do 40 rokov života u 90 % pacientov. Zriedkavo sa pozorujú mutácie v SMO, SUFU a PTCH2. Diagnóza sa stanovuje na základe výskytu majoritných a minoritných diagnostických kritérií a genetického vyšetrenia. Podozrenie na ochorenie je, ak sú splnené dve majoritné a jedno minoritné kritérium alebo jedno majoritné a tri minoritné kritériá.

Majoritné kritériá: viacpočetné BCC (> 5 počas života) alebo BCC pred 20. rokom života, bilamelárna kalcifikácia falxu, odontogénne cysty čeľuste potvrdené aj histologicky do 40 rokov života, palmárne/plantárne jamky, anomálie rebier – zdvojené, zrastené alebo výrazne rozšírené, príbuzný prvého stupňa s NBCCS.

Minoritné kritériá: detský meduloblastóm, lymfomezenterické alebo pleurálne cysty, makrocefália, rázštep pery/podnebia, prominencia čelovej kosti, anomálie stavcov/rebier pozorované na RTG hrudníka a/alebo röntgene chrbtice, preaxiálna alebo postaxiálna polydaktýlia, vaječnikové/srdcové fibrómy, očné anomálie.

Následne sa pristupuje ku genetickému testovaniu génov asociovaných s Gorlinovým-Goltzovým syndrómom. V prípade dokázania mutácie ide o jednoznačné potvrdenie diagnózy a je možné navrhnúť testovanie príbuzných, prípadne prenatálne testovanie.

Liečba pacientov s NBCCS si vyžaduje multidisciplinárny prístup a follow-up dermatológom, ktorý má skúsenosti

v diagnostike a liečbe kožnej rakoviny. Cieľom je včasný záchyt a liečba nových nádorov. Rádioterapia sa neodporúča z dôvodu karcinogénneho účinku s rizikom tvorby nových BCC. Pacienti, ktorí nie sú kandidátmi na operáciu alebo na iné liečebné možnosti BCC, by mali byť indikovaní na liečbu Hedgehog inhibítormi (7, 8, 9).

Skvamocelulárny karcinóm kože

Kožný SCC (cSCC) patrí spolu s bazocelulárnym karcinómom k najčastejšie sa vyskytujúcim nemelanómovým kožným nádorom (NMSC). Pomer výskytu bazocelulárneho karcinómu (BCC) ku kožnému skvamocelulárnemu karcinómu sa pohybuje od 2 do 4 : 1. Väčšina primárnych cSCC (80 – 90 %) sa nachádza na hlave a krku. Incidencia sa zvyšuje vekom najčastejšie vo vekovej skupine 60 – 80 rokov, spája sa so svetlejšim fototypom I a II, je častejšia u mužského pohlavia a u ľudí imunokompromitovaných (pacienti po transplantácii orgánov, HIV pozitívni). Pri vzniku skvamocelulárneho karcinómu má hlavný podiel celoživotná kumulatívna dávka ultrafialového žiarenia (UVA+UVB), jednak zo slnka, ale aj z umelých zdrojov. Riziko zvyšujú aj beta-HPV subtypy, fajčenie, chronické zápalové procesy kože a jazvy.

Mechanizmus vývoja cSCC sa pripisuje hyperproliferácii keratinocytov, ktorá je vyvolaná paradoxnou aktiváciou MAPK signálnej cesty (mitogen-activated protein kinase) u divokých BRAF buniek, obzvlášť za prítomnosti onkogénnych RAS mutácií. Bol opísaný aj vývoj cSCC u pacientov počas liečby s vizmodegibom (inhibitor hedgehog signálnej cesty) u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým BCC, pri liečbe BRAF inhibítormi u pacientov s metastatickým melanómom (vemurafenib, dabrafenib, enkorafenib). Ak sa používa kombinácia BRAF/MEK inhibítorov, je riziko vzniku cSCC nižšie. Fotosenzibilizujúce antihypertenzíva sú spojené s rizikom cSCC. Pokiaľ ide o tiazidové diuretiká, napr. hydrochlorotiazid sa spája s rizikom cSCC v závislosti od dávky.

Skvamocelulárne karcinómy kože sú komplexné genetické nádory s veľmi vysokou mierou mutácií (medián 45,2 mutácií na megabázu [Mb] genómovej DNA). Väčšina cSCC nesie mutácie v gé-

noch, ktoré sú indukované UV žiarením. Vplyvom UV žiarenia vznikajú mutácie v génoch: TP53, CDKN2A (kontrola bunkového cyklu), NOTCH1 a NOTCH2, epigenetické regulátory KMT2C, KMT2D, TET2 a mutácie receptorov TGF beta. Genómové asociačné štúdie (GWAS) ozrejmili polymorfizmy s jedným nukleotidom spojené s rizikom cSCC a zahŕňajú MC1R, ASIP, TYR, SLC45A2, OCA2, IRF4, BNC2, metastatický supresorový gén CADM1, AHR a transkripčný faktor, ktorý reguluje proliferáciu buniek a SEC16A zapojený do sekrécie a celulárnej proliferácie. Úlohu zohrávajú aj niektoré varianty HLA antigénov (human leukocyte antigen) a os tvorená proteínom 1 programovej smrti buniek a jeho ligandu-1 (PD-1/PD-L1). Expresia PD-L1 bola detegovaná asi pri 26 % primárnych cSCC a takmer v 50 % pri metastatických léziách. Genetický výskyt skvamocelulárneho karcinómu zapríčinený mutáciou jednotlivých génov je relatívne zriedkavý. Na vzniku tohto nádoru sa významnou mierou spolupodieľajú vonkajšie faktory (10).

Hereditárne syndrómy a zodpovedné gény asociované s kožným skvamocelulárnym karcinómom

Epidermolysis bullosa congenita (EB) sa vyskytuje v troch formách – simplex (EBS 47 % všetkých pacientov), junkčná (JEB 9 % pacientov) a dystrofická (DEB 44 % pacientov). Je spôsobená mutáciou viacerých génov (obrázok 1). Mutácia môže byť z dvoch zdrojov:

a) dedičná – autozomálne dominantná (AD) alebo autozomálne recesívna dedičnosť (AR), kedy jeden alebo obidvaja z rodičov majú chybné gény a odovzdali ich ďalej. Formy AR sú prognosticky závažnejšie ako formy AD.

b) *de novo* mutácia – ani jeden z rodičov nemá chybný gén, avšak k mutácii prišlo spontánne.

Epidermolysis bullosa simplex (EBS) – väčšina foriem je spôsobená mutáciami v génoch pre cytokeratín 5 a 14. Defekt v týchto dvoch génoch spôsobuje celý rad klinických podtypov EBS rôznej závažnosti. U väčšiny EBS ide o autozomálne dominantný spôsob dedičnosti.

Junkčná *epidermolysis bullosa (JEB)* je podmienená mutáciami najmenej 6 rôz-

Obrázok 1. Pokročilý skvamocelulárny karcinóm u pacienta s *epidermolysis bullosa* (archív autorky)



ných génov a zahŕňa gény LAMA3, LAMB3 a LAMC2, ktoré kódujú laminín 5. Veľa pacientov s JEB sú heterozygoti v dvoch rôznych mutáciách. Je opísaných aspoň 6 klinických variantov JEB, napr. v prípade JEB Herlitz ide o mutáciu génu pre laminín 5, pri JEB so stenózou pyloru ide o mutáciu génu pre alfa 6 beta 4 integrín.

Dystrofická *epidermolysis bullosa* je spôsobená mutáciou génu pre kolagén VII (COL7A1). V súčasnosti je opísaných viac ako 250 mutácií, ktoré majú rôzne fenotypové prejavy. Dnes rozlišujeme viac ako 25 typov EBC, ktoré sa líšia histologickým obrazom, vývojom príznakov, rozsahom postihnutia, prognózou a dedičnosťou. Klinické prejavy EBC sú veľmi rôznorodé a pestré. Nie je postihnutá len koža, ale aj sliznica dutiny ústnej, gastrointestinálneho, dýchacieho, urogenitálneho systému a svalov. Niektoré formy EBC sú spojené so stenózou pyloru alebo muskulárnou dystrofiou, iné s kontraktúrami svalov, zrastaním prstov. Pľuzgiere a erózie v ústach a hrtane spôsobujú bolesť pri hryzení a prehĺtaní potravy. Pacienti so závažným generalizovaným postihnutím sa vyhýbajú určitým potravinám, čo vedie k sekundárnej malnutícii, anémii, rastovej retardácii a pomalšiemu hojeniu rán. Opakovaná tvorba pľuzgierov a jazvenie ložísk často vedie k vzniku skvamocelulárneho karcinómu (11).

Okulokutánný albinizmus

Podstatou albinizmu je vrodená absencia enzýmu tyrozinázy, ktorý je nevyhnutný pri tvorbe melanínu. Podľa zdravotníckych organizácií vo svete jeden z 20-tisíc ľudí je postihnutý týmto ochorením. Albinizmus je spôsobený mutáciou viacerých génov:

TYR, OCA2, TYRP1, SLC45A2/MATP/OCA4, Locus 4q24, SLC24A5, C10Orf11, ktoré ovplyvňujú tvorbu melanínu v koži, vlasoch a očiach. Dedičnosť albinizmu je často zložitá a vyznačuje sa rôznymi typmi dedičnosti. Najčastejšie sa vyskytujú formy: autozomálne recesívna a X-viazaná dedičnosť.

Existujú dve základné formy – okulokutánná forma, ktorá postihuje kožu, vlasy a oči. Okulárna forma postihuje len oči. Veľmi zriedkavou formou je parciálny albinizmus, keď je zasiahnutá len určitá časť kože a vlasov. Albinizmus sprevádza aj množstvo zdravotných komplikácií. Z pohľadu dermatológa ide najmä o zvýšené riziko vzniku malígneho melanómu. Bohužiaľ, kauzálna liečba tohto ochorenia zatiaľ neexistuje. Nevyhnutná je neustála vysoká ochrana kože pred slnečným žiarením a nosenie slnečných okuliarov s UV filtrom (obrázok 2, 3) (12).

Kongenitálna dyskeratóza (dyskeratosis congenita DC) je vzácne ochorenie vyznačujúce sa abnormálnou štruktúrou telomér, čo vedie k hematopoetickému zlyhaniu a k iným multisystémovým manifestáciám. Najčastejšie je X-viazaná génová mutácia. Postihnuté gény sú TERC, TINF2, ACD, RTEL1, TERT, CTC1, NHP2, NOP10, PARN, WRAP53, NAF1, SNT1, POT1 a ZCCHC8. Klasicky sa prejavuje klinickou triádou príznakov: dysplázia nechťov, retikulárna pigmentácia trupu a krku, leukoplakia v dutine ústnej. Pacienti s DC majú vyššie riziko leukémie a SCC hlavy, krku, kože a anogenitálnej oblasti.

Xeroderma pigmentosum (XP) je skupina ochorení, ktoré sú heterogénne a dedia sa autozomálne recesívne. Mutácie vznikajú v génoch zodpovedných za opravu mutácií DNA – nucleotide excision repair (NER). Pri nefunkčnosti NER nedochádza k opravám DNA a získané mutácie najčastejšie pre vonkajšie faktory pretrvávajú. Frekvencia výskytu

Obrázok 2. Amelanotický melanóm u pacienta s okulokutánnym albinizmom (archív autorky)



XP v Európe je 1 : 2 000 000. Známych je 7 typov XP (označené sú A-G), najčastejšie sú A a C (cca 50 %), menej časté D a F, ostatné sú raritné.

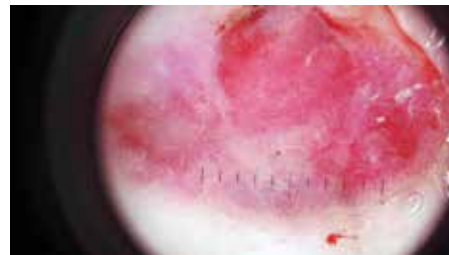
Postihnuté gény: XPA, XPB/ERCC3, XPC, XPD/ERCC2, XPE, XPF/ERCC4, XPG/ERCC5.

Klinický obraz XP. Približne polovica pacientov s XP je hypersenzitívna na slnečné žiarenie, pôsobením UV žiarenia na koži vzniká akútna solárna dermatitída rôzneho stupňa závažnosti (erytém, buly). U časti na slnku exponovaných pacientov s XP sa už pred 2. rokom života vyskytujú pigmentácie podobné pehám, vzniká atfia kože a teleangiektázie. U pacientov s XP veľmi často a skoro vznikajú kožné nádory – malígne melanóm a NMSC. BCC a cSCC sa u pacientov vyskytuje 150-krát častejšie ako u bežnej populácie, malígne melanóm sa vyskytuje u štvrtiny pacientov s XP. Pozoruje sa aj neurologická symptomatológia – neurodegenerácia a predčasné starnutie (13, 14, 15).

K ďalším syndrómom asociovaným s kožným skvamocelulárnym karcinómom patrí:

Epidermodyplasia verruciformis – autozomálne recesívna genodermatóza (stromový syndróm) s poruchou génov EVER1 or EVER2 na chromozóme 17q25. Mutácie znižujú kapacitu buniek v boji proti HPV infekciám, s následnou zvý-

Obrázok 3. Dermatoskopický obraz amelanotického melanómu z obrázka 2 (archív autorky)



šenou tvorbou verúk, hlavne na rukách a nohách, s vyšším rizikom cSCC.

Bloomov syndróm – dedičnosť je autozomálne recesívna. Narušenie génu BLM/RECQL3 má za následok zvýšený výskyt poškodených chromozómov a častejší výskyt genetických mutácií. Ochorenie sa vyznačuje nízkou postavou, kožnou senzitivitou na UV žiarenie, vznikajú teleangiektázie na lícach a nose v tvare motýľa, porucha imunity spôsobuje zvýšenú náchylnosť na rôzne nádory najmä leukémie, lymfómy a nádory tráviaceho traktu, cSCC.

Fankoniho anémia – dedičnosť je autozomálne recesívna alebo X-viazaná. Pacienti majú sklon k malignitám, najčastejšie sú to leukémie, myelodysplastický syndróm, v dospelosti cSCC, hlavne na hlave a krku.

Chediakov-Higashiho syndróm – mutácia génu LYST spôsobuje poruchu vyprázdňovania lyzozómov a to následne vedie k zníženej schopnosti imunitného systému bojovať s infekciami a malignitami, preto mnoho pacientov zomiera ešte pred dosiahnutím dospelosti. Dedičnosť je autozomálne recesívna. Klinicky sa syndróm manifestuje okulokutánnym albinizmom, častý výskyt cSCC.

Rothmund-Thomsonov syndróm I a II je zriedkavé autozomálne recesívne dedičné ochorenie postihujúce kožu. Príčinou je mutácia génu RECQL4. Príznaky tohto ochorenia sa rozvíjajú postupne. Najprv pozorujeme exantém na tvári, ktoré sa postupne presúva aj na ruky, nohy a zadok. Dochádza k postupnému stenčovaniu kože, k poikilodermii. Pacienti majú riedke vlasy a riasy, nízky vzrast, kostné abnormality, kataraktu a zvýšený sklon k malignitám, napríklad k osteosarkómu v detstve a kožným karcinómom v dospelosti.

Wernerov syndróm – príčinou sú porušené ochranné a reparačné mecha-

nizmy DNA. Ochorenie sa zaraďuje medzi takzvané syndrómy predčasného starnutia a nazýva sa aj progéria dospelých. Prvé príznaky sa často objavia okolo trinásteho roku života. Môže sa vyskytnúť vypadávanie vlasov, predčasné šedivenie, strata hustoty kostí alebo svalová atrofia. S progresiou ochorenia sa objavujú problémy so zrakom, kožné problémy, kožné karcinómy, diabetes mellitus alebo kardiovaskulárne ochorenia (16).

Malígný melanóm

Malígný melanóm (MM) je najagresívnejší nádor kože, ktorý je zodpovedný za 90 % mortalitu na kožnú rakovinu. Objavuje sa u čoraz mladších jedincov a zaberá významné miesto medzi chorobami ľudí v produktívnom veku. V posledných 50 rokoch sa incidencia malígneho melanómu celosvetovo výrazne zvýšila, hlavne u kaukazskej rasy, mortalita má, našťastie, stabilizovaný trend. Zvýšená incidencia súvisí, tak ako pri NMSC, so zvýšenou expozíciou UV žiareniu. Najčastejšie ide o intermitentné intenzívne slnenie a spálenie kože, veľmi často v detskom a mladom veku. Približne 75 – 80 % melanómov vzniká *de novo*, 20 – 25 % z preexistujúceho pigmentového névu. U mladších pacientov býva výskyt tenkých melanómov asociovaný s výskytom viacpočetných névov.

Priemerná incidencia malígneho melanómu v Európe je približne 20 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne. Horšia prognóza a neskorší záchyt tejto malignity býva u starších ľudí, u mužov, u ľudí, ktorí žijú mimo miest a u ľudí s nízkou informovanosťou o melanocytových nádoroch a kožnej rakovine. Naopak, jedinci s vysokým počtom atypických névov a tí, ktorí boli vystavení riziku a pravidelne navštevujú dermatológa, mali zistené melanómy s dobrou prognózou. Aj čoraz lepšia diagnostická presnosť dermatológov zvyšuje skorý záchyt malígneho melanómu (17, 18).

Etiológia a patogenéza vzniku MM je multifaktorová a zložitá. Povrchovo sa šíriaci melanóm a nodulárny melanóm sú označované ako non-CSD melanómy (bez chronického poškodenia slnečným žiarením) a vyznačujú sa vysokou frekvenciou mutácie BRAF (50 %). Melanómy vznikajúce na miestach

chronicky vystavených UV-žiareniu CSD melanómy – ako lentigo maligna melanóm sú nositeľmi NRAS a C-KIT mutácie (30 – 40 %). Vo väčšine prípadov ide o somatické mutácie (BRAF, NRAS, KIT, NF1), následkom čoho je výskyt MM kože sporadický (90 %) (2).

Tieto mutácie vznikajú vplyvom: *environmentálnych faktorov*

- intermitentná alebo chronická expozícia UV žiareniu, solária, profesie pracujúce v exteriéri
- *fenotypických faktorov*:
 - pozitívna rodinná anamnéza: MM s pozitívnou RA je zaznamenaný približne v 10 % a zvyšuje riziko MM o 2,2-krát,
 - fototyp I a II – kaukazská rasa,
 - výskyt mnohopočetných alebo atypických névov (počet signifikantnejšie ako veľkosť), prítomnosť atypického névového syndrómu: asi 2 % prevalencia v populácii, charakteristický výskytom 50 a viac melanocytových névov, z čoho 3 a viac sú atypické, zvýšené riziko vzniku MM je o 7- až 10-krát,
 - výskyt MM v osobnej anamnéze – pravdepodobnosť vzniku duplex MM je 0 – 8 % vyššia,
 - výskyt nemelanómovej rakoviny kože (NMSC),
 - výskyt hematologickej malignity v osobnej anamnéze a imunosupresia.

Hereditárny malígný melanóm

Menšie percento rodín (10 – 40 %) s familiárnym výskytom MM sa spája s monogénovou poruchou, pričom vo väčšine prípadov ide o zárodočnú mutáciu génu CDKN2A. Dedičnosť je autozómovo dominantná, pravdepodobnosť prenosu danej genetickej mutácie a následného rozvoja ochorenia u potomkov je 50 % bez ohľadu na pohlavie.

Gén CDKN2A kóduje dva rôzne proteínové produkty (tumor supresory p16INK4A a p14ARF), ktoré sa podieľajú na regulácii bunkového cyklu. Zárodočné mutácie tohto génu sú prítomné u 20 – 40 % rodín s familiárnym výskytom MM. Pravdepodobnosť vzniku melanómu je vysoká, ale nekompletná, ovplyvňujú ju environmentálne faktory ako napr. geografická lokalita, incidencia MM v danej populácii, UV-radiácia a ďalšie genetic-

ké faktory, napr. súčasná mutácia génu MC1R (19). Medzi charakteristické klinické prejavy patria mnohopočetné (často ≥ 50) melanocytové névy a zvýšené riziko malígneho melanómu a exokrinného karcinómu pankreasu (PDAC), často s nástupom pred 45. rokom života. Celoživotné kumulatívne riziko MM sa odhaduje na 30 – 70 % a riziko PDAC na 5 – 24 %. Predpokladá sa aj asociácia s astrocytómom (tzv. „Melanoma-astrocytoma syndrom“), v tomto prípade však nie je známa miera rizika. Preventívny manažment nositeľov mutácií CDKN2A zahŕňa okrem celoživotného onkodermatologického sledovania aj skrining karcinómu pankreasu od 40. roku, potreba ďalších preventívnych opatrení sa stanoví podľa rodinnej anamnézy. Geneticke vyšetrenie a onkodermatologický skrining sa odporúča od 10. roku života. Indikácie genetickej konzultácie podľa odporúčenia oddelenia Klinickej genetiky Národného onkologického ústavu sú uvedené v tabuľke 2.

Zárodočné mutácie génu CDKN2A spôsobujú podobný klinický obraz ako mutácie CDKN2A, v zmysle tvorby mnohopočetných pigmentových névov, vysokého rizika MM a podobne vysokej penetrancie (cca 70 %). Ide však o veľmi raritné prípady.

Hereditárny melanóm môže byť však aj súčasťou skupiny ochorení s názvom „melanoma tumor syndrom“ alebo mixed cancer syndromes (MCS). Je to skupina syndrómov s vysokou incidenciou rôznych karcinómov, ktorých príčinou sú iné „molecular driver“ mutácie. Patrí sem napríklad germinatívna mutácia BAP1 s možnou koincidenciou výskytu malígneho melanómu, uveálneho MM, bazocelulárneho karcinómu, viacpočetných Spitzovej névov, rakoviny obličky a mezoteliómov. Charakteristické kožné nálezy prítomné u 90 % pacientov sú často mnohopočetné BAP1-inaktivované névy, ktoré začínajú vznikáť v 2. a 3. dekáde života. Ide o dobre ohraničené, ružové až červenohnedé papuly, ktoré predstavujú intradermálnu proliferáciu epiteloidných melanocytov s nízkou mitotickou aktivitou. Mutácia BRCA1/2 asociovaného proteínu zodpovedná za výskyt karcinómu prsníka, pankreasu, ovárií, prostaty a malígneho melanómu (tabuľka 3). Pri väčšine tumorov sú však

prítomné abnormality viacerých, nízko penetrujúcich, tumor supresorových génov, napríklad *PTEN*, *TP53*, s čím súvisia aj početné iné syndrómy (Cowden, Lynch, xeroderma pigmentosum a iné (20, 21) .

Familiárne sa vyskytujúci melanóm

Pojem „familiárny malígny melanóm“ znamená výskyt ochorenia u ≥ 2 prvostupňových príbuzných – rodičov/súrodencov/synov/dcér. Pre tieto rodiny je typický výskyt mnohopočetných primárnych MM, vznik MM v nezvyčajne mladom veku a v niektorých prípadoch súčasný výskyt ďalších onkologických ochorení ako nemelanómové malignity kože, iné solídne tumory. Predpokladá sa, že vo veľkej väčšine týchto rodín (a taktiež u jednotlivcov bez onkologickej rodinnej anamnézy) je riziko MM polygénne podmienené, t. j. mieru onkologického rizika určuje kombinácia viacerých genetických variantov, ktoré (v kontexte MM) určujú napríklad fototyp kože, počet atypických névov alebo modulujú opravné mechanizmy DNA, signálne dráhy či bunkový cyklus.

Melanómový nádorový syndróm (Mixed tumor syndrom MCS, Melanoma tumor syndrome)

Pozorujeme viacnásobný výskyt nádorových ochorení v rodine alebo viacpočetný výskyt nádorov u jedného jedinca v mladom veku pod 50 rokov (tabuľka 4).

Odporúčania na preventívne vyšetrenia pacientov so zameraním na diagnostiku malígneho melanómu

Klinické a dermatoskopické:

- extrémne rizikovní pacienti: *CDKN2A* mutovaní – preventívne kontroly 2-krát ročne u dermatológa od veku 10 rokov u všetkých prvostupňových príbuzných a od veku 20 rokov u všetkých druhostupňových príbuzných,
- *CDKN2A* nemutovaní s FAMMM, pozitívne mutácie: *BAP1*, *MITF*, *POT1*, *TERF2*, *ACD*, *CHEK2*, *PTEN*, *p53* – preventívne kontroly u dermatológa 1-krát ročne,

Tabuľka 2. Indikácie genetickej konzultácie podľa odporúčenia oddelenia Klinickej genetiky Národného onkologického ústavu (MUDr. Veronika Urbán)

V prípade výskytu malígneho melanómu u pacienta – pozitívna osobná anamnéza: <ul style="list-style-type: none"> • 3 a viac MM kože bez ohľadu na vek v čase dg. • 2 a viac MM kože, ak bol vek v čase prvej dg. do 45r. • 1 a viac MM kože bez ohľadu na vek + ďalšia primárna malignita v osobnej anamnéze (karcinóm pankreasu, prsníka, vaječníkov, prostaty, astrocytóm, karcinóm obličky, malígny mezotelióm) • uveálny MM
V prípade výskytu malígneho melanómu v rodinnej anamnéze RA: <ul style="list-style-type: none"> • MM kože u 3 a viac príbuzných * resp. 2 príbuzných* v prípade, že pacient má taktiež MM kože v akomkoľvek veku • akákoľvek kombinácia nasledovných malignít u 2 a viac príbuzných * (karcinóm pankreasu, prsníka, prostaty, vaječníkov, obličky, malígny mezotelióm, astrocytóm)
Prvo- a druhostupňoví príbuzní (t. j. rodičia, súrodenci, deti, resp. tety, ujovia, starí rodičia) Genetické vyšetrenie sa preferenčne začína u onkologického pacienta, zdraví príbuzní sa následne vyšetrujú len v prípade výskytu patologickej germinatívnej mutácie u prvej vyšetrenej osoby.

Tabuľka 3. Germinatívne mutácie MM vysoko- alebo nízko-penetrujúcich génov (22)

Vysokorizikové gény
<i>CDKN2A</i> – cyklín-dependný inhibitor 2A, chromozóm 9p21.3
<i>CDK4</i> – cyklín-dependná kináza 4
<i>BAP1</i> – breast cancer asociovaný proteín-1
<i>TERT</i> – telomerázová reverzná transkriptáza
<i>POT1</i> – ochrana telomér 1
Stredne a nízkorizikové gény
<i>MC1R</i> – melanocortin 1 receptor
<i>MITF</i> – microphthalmia-asociovaný transkripčný faktor

Tabuľka 4. Syndrómy s vysokou incidenciou rôznych karcinómov a malígneho melanómu (23, 24)

Syndróm	Postihnuté gény	Malignity
Cowdenov syndróm	<i>PTEN</i>	pilomatrixómy, karcinóm hrubého čreva, dezmoid, osteómy
Xeroderma pigmentosum	<i>XPA</i> , <i>XPB/ERCC3</i> , <i>XPC</i> , <i>XPD/ERCC2</i> , <i>XPE</i> , <i>XPF/ERCC4</i> , <i>XPG/ERCC5</i>	cSCC, BCC
Li-Freumeniho syndróm	mutácia tumor supresorového génu <i>p53</i>	sarkómy, leukémie, karcinóm prsníka, nádory nadobličiek
Lynchov syndróm	MMR „Mismatch repair genes“ MSI mikrosatelitová instabilita	karcinóm žalúdka, maternice, močových ciest
Gardnerov syndróm	<i>APC</i> tumor supresorový gén	polypy a karcinómy hrubého čreva, polypy žalúdka, dezmoidy
Vrodený syndróm karcinómu prsníka a ovárií HBOC	<i>BRCA1,2</i>	karcinóm prsníka, ovárií, prostaty

- vysokorizikovní pacienti: mnohopočetné névy/počet 50 – 100/, výskyt atypických névov do 5, pozitívna RA na MM u jedného prvostupňového príbuzného, anamnéza melanómu, výskyt obrovského kongenitálneho névu – viac ako 20 cm, výskyt viacpočetných vrodených névov, výrazné aktinické poškodenie kože – vyšetrenie každých 6 – 12 mesiacov,
- klinické a dermatoskopické vyšetrenie každých 12 – 24 mesiacov – nízkorizikových pacientov od veku 40 rokov,
- pri výskyte podozrivej plochej lézie – krátkodobé kontroly každé 3 mesiace.
- elevovaný a rýchlo rastúci prejav nikdy neobservujeme – nutnosť exstirpácie a histologického vyšetrenia.

Záver

Stratégia znižovania rizika vzniku MM a NMSC u jednotlivcov s dedičnou predispozíciou je rovnaká ako u bežnej populácie. Úlohou primárnej prevencie sú preventívne kampane s cieľom všeobecne informovať a edukovať obyvateľstvo o škodlivých účinkoch UV žiarenia, zdôrazňovanie návykov fotoprotekcie (sunscreeny, odev), dodržiavanie zásad správneho opaľovania, kontrola solárií, správna indikácia fototerapie so zaznamenávaním dávok UV žiarenia. Dôležitá

je aj edukácia populácie o nutnosti samovyšetovania kože a o možných znakoch vývoja kožnej rakoviny. Poznatky o genetickej predispozícii pre vznik kožných nádorov nám umožňujú cielene a dôsledne sa zamerať na ohrozené skupiny pacientov a ich príbuzných. U pacientov s genodermatózami s vysokým rizikom vzniku malígneho melanómu a NMSC je nutná prísna fotoprotekcia, observácia a včasná liečba kožného nádoru. Mnoho klinických štúdií podporujú aj úlohu chemoprevenencie vzniku najmä NMSC u pacientov s genodermatózami. Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná austrálska štúdia na 386 pacientoch potvrdila efekt podávania nikotínamid (vitamín B₃) v prevencii vzniku nových cSCC a aktinickej keratózy AK. Podávanie nikotínamid 500 mg 2-krát denne po dobu 12 mesiacov znížila vznik nových cSCC o 30 % a AK o 23 % oproti kontrolnej skupine liečenej placebom. Pri liečbe nikotínamidom neboli pozorované žiadne významné nežiaduce účinky. Liečba izotretinoínom v dávke 2 mg/kg/denne sa ukázala ako účinná v prevencii NMSC u pacientov so xeroderma pigmentosum s redukciiou vzniku nových nádorov o 63 %. Pri významnej toxicite sa odporúča redukcia dávky na 0,5 mg/kg/denne. U pacientov so syndrómom névoidných bazaliómov je účinný v liečbe vizmodegib (HHI) v dávke 150 mg denne. Liečba významne redukuje vývoj nových nádorov bez nutnosti mnohopočetných chirurgických a nechirurgických zákrokov. Práve včasná diagnostika a liečba kožných nádorov v skorých štádiách je predpokladom úplného vyliečenia pa-

cienta jednoduchým chirurgickým zákrokom bez rizika recidívy nádoru a metastázovania (6, 25, 26, 27).

Autorka nedeklaruje žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:303-17.
2. Krajsová et al. Malígne kožné nádory. *Mladá fronta* 2017, 287 s.
3. Bartoš V, Adamicová K, Kullová M. Bazocelulárny karcinóm kože – biologické správanie nádoru a prehľad najvýznamnejších molekulových ukazovateľov progresie ochorenia v praxi patológa. *Klin Onkol.* 2011;24(1):8-17.
4. Bolskahov S, Walker CM, Strom SS, et al. p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):228-234.
5. Watson A, Kent P, Alam M, et al. GLI1 genotypes do not predict basal cell carcinoma risk: a case control study. *Mol Cancer.* 2009;8:113.
6. Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma – update 2023. *European Journal of Cancer* 192 (2023)
7. Bartoš V, Kullová M, Adamicová K, et al. Gorlin-Goltz syndrome. *Klin Onkol.* 2019;32(2):124-128.
8. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestation in 105 person with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;69(3):299-308.
9. Thomas N, Vinos SV, George A, et al. Gorlin-Goltz syndrome: an often missed diagnosis. *Ann Maxillofac Surg.* 2016;6(1):120-124.
10. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part2. Treatment-Update 2023 *Eur J Cancer.* 2023;193:113251.
11. Kovács L, Hegyi E, Nagyová G. Kapitoly „Orphanet“ Encyklopédie zriedkavých chorôb. *Orphanet Slovakia* 2013.
12. Hand JL. Oculocutaneous albinism. *Up To Date.* Literature review Aug 2024 www.uptodate.com. Navštívené 14.9.2024
13. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, et al. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol.* 1994;130(8):1018-21.
14. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long

- term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011;48(3):168-76.
15. Moussaid L, Benchikhi H, Boukind EH, et al. [Cutaneous tumors during xeroderma pigmentosum in Morocco: study of 120 patients] *Ann Dermatol Venerol.* 2004;131(1 Pt 1):29-33.
 16. Calzone C, et al. Genetics of Skin Cancer (PDQ) – Health Professional Version, National Cancer Institute, Updated: June 25, 2024
 17. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022;170:236-255.
 18. ECIS - European Cancer Information System, Global Center Overview of cancer survivorship care for primary care and oncology providers. *UpToDate* 2022.
 19. Pauley K, Khan A, Kohlmann W, Jeter J. Considerations for Germline Testing in Melanoma: Updates in Behavioral Change and Pancreatic Surveillance for Carriers of CDKN2A Pathogenic Variants. *Front Oncol.* 2022;12:837057.
 20. Grisham EA, Tadros J, Smith E. Unique Dermoscopic and Histopathologic Features of Melanoma Arising in a Patient With BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. *Cureus.* 2021 August 27;13(8):e17485.
 21. Soua E, Eliades P, Shannon K, et al. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management – Genetics of FAMMM. *J Am Dermatol.* 2016 March;74(3):394-107.
 22. Zocchi L, Lontano A, Merli M. Familial Melanoma and Susceptibility Genes: A Review of the most Common Clinical and Dermoscopic Phenotypic Aspect. *J Clin Med.* 2021;10(16):3760.
 23. Mlková I. Najčastejšie hereditárne nádorové syndrómy. *In-Vitro – Genetika.* 2015;3:108-118.
 24. Závodná K, Milly M, et al. Dedičné nádorové syndrómy, *Onkológia (Bratisl.)*, 2015;10(2):84-89.
 25. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1618-26.
 26. DiGiovanna JJ Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2 Pt 3):S82-5.
 27. Tang JY, Ally MS, Chanana AM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1720-1731.

MUDr. Zuzana Murárová, PhD.
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 01 Bratislava
zuzana.murarova@nou.sk

