

CDKN2A-mutation hos familie med arveligt malignt melanom

Malene Djursby¹, Karin Wadt¹, Henrik Lorentzen², Åke Borg³, Anne-Marie Gerdes¹ & Lotte Krogh⁴

KASUISTIK

- 1) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
- 2) Dermato-venerologisk Afdeling 5, Aarhus Universitetshospital
- 3) Onkologisk Afdeling, Lunds Universitet
- 4) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V10130587

Malignt melanom (MM) er en hyppig kræftform i Danmark, og incidensen er stigende. Det estimeres, at i 6-10% af alle tilfælde af MM er der familiær disposition [1, 2].

Der er flere kendte højrisikogener, hvor mutationer disponerer for kutant MM: *CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *POT1* og promotermutation i *TERT* [3]. Mutationer i *CDKN2A* er fundet i op til 40% af familier med tre eller flere personer med MM, hvorimod mutationer i de andre højrisikogener forekommer sjældnere. I nogle familier med *CDKN2A*-mutation ses tillige ophobede tilfælde af pancreascancer. *CDKN2A* koder, grundet alternativ *splicing*, for to proteiner, p16 og p14ARF, som begge er vigtige i reguleringen af cellecyklus [1]. Herudover kendes til flere gener, hvor mutationer giver moderat eller let øget risiko for MM. Mutationer i *CDKN2A* nedarves autosomt dominant, hvilket betyder, at risikoen for at videregive dispositionen til sine børn er 50%. Penetransen er nedsat og er i internationale undersøgelser vurderet til at være 28-91% [2].

Der er ved familiært MM tendens til yngre alder ved debut end ved sporadiske tilfælde, men isolerede

tilfælde af MM i ung alder er ikke forbundet med øget risiko for mutation i *CDKN2A*. Sandsynligheden for en mutation i *CDKN2A* stiger med antallet af MM-tilfælde i familien og hos patienter med multiple primære MM [2].

Vi beskriver en familie med påfaldende ophobning af MM, hvor der er påvist en mutation i *CDKN2A*.

SYGEHISTORIE

En 53-årig mand, som var diagnosticeret med MM, blev henvist til genetisk rådgivning. I familien var der tilfælde af MM i flere grene, i flere på hinanden følgende generationer og i en af grenene hos tre ud af fire søskende. Der var ingen tilfælde af pancreascancer. Nedarvningsmønsteret gav mistanke om autosomal dominant arvegang med nedsat penetrans. Der blev iværksat familieudredning og udført genetisk testning af relevante personer.

Ved undersøgelse af *CDKN2A* blev der påvist en i litteraturen ikke tidligere beskrevet *germ line-CDKN2A*-variant i en konserveret region af intron 1 (NM_058195.3:c.193+5G>A:g.21994133C>T). Mutationen lå fem nukleotider fra *splice*-donorsitet til exon 1beta og påvirker derfor kun p14ARF (se **Figur 1**). *In silico* *splicing*-programmer (SpliceSiteFinder-like, MaxEntScan, NNSPLICE, GeneSplicer, Human Splicing Finder) viste en let nedsat (i gennemsnit -19%) *splice signal*-styrke, men effekten på mRNA-*splicing* er ikke endeligt konfirmeret.

Varianten blev fundet hos 15 familiemedlemmer, herunder hos de ni personer, som havde haft invasiv MM og/eller MM in situ. Flere af de afficerede havde haft multiple primærtumorer. **Tablet 1** viser diverse nøgletal for både raske og syge mutationsbærere.

DISKUSSION

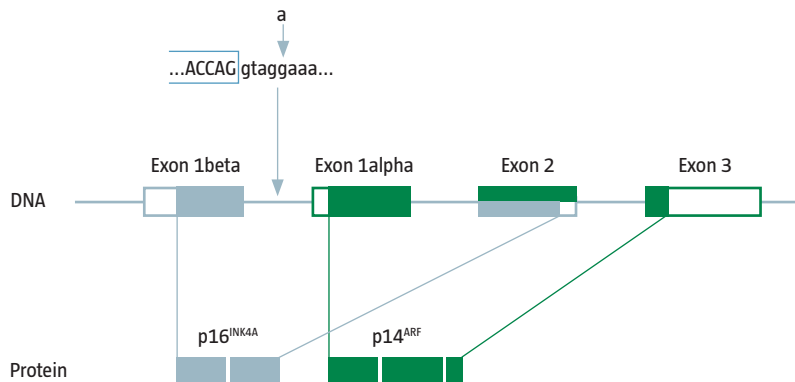
Familier med så mange tilfælde af MM som familien i sygehistorien er sjældne. Der blev i familien fundet en variant i *CDKN2A*-genet, men idet mutationen ligger i position +5 i et intron, blev den ikke initialt tillagt betydning. Da varianten blev fundet hos flere familiemedlemmer, blev der imidlertid foretaget segregationsanalyse, som viste, at mutationen segregerer med fænotypen. Lodscore i familien er 3,6 (en lodscore >

FIGUR 1

Skematisk fremstilling af *CDKN2A* med angivelse af den fundne mutation samt mutationens placering i genet.

CDKN2A Exon 1β+5G>A

(NM_058195.3:c.193+5G>A; Chr9(GRCh37):g.21994133C>T).



3 indikerer, at mutation og fænotype er koblet), og mutationen er endvidere tidligere beskrevet som en somatisk *driver*-mutation [4], dvs. en betydende somatisk mutation i tumorstof fra et sporadisk MM. Der er dermed større sandsynlighed for, at den pågældende mutation disponerer for MM, når den forekommer *germ line*. Der var imidlertid to obligate, afdøde mutationsbærere, om hvem der ikke var nogen oplysninger om MM, og seks andre raske mutationsbærere. Dette er dog ikke uforenligt med nedsat penetrans. Der er desuden formodning om, at risikoen for, at der opstår MM, er mindre ved mutationer, som kun påvirker p14ARF. cDNA-analyse eller *mini gene splice assay* vil kunne belyse mutationens betydning yderligere.

I lande med høj incidens af MM, som Danmark, er mutationer i *CDKN2A* sjældne, og i hovedparten af danske familier, hvor tre eller flere familiemedlemmer er afficeret med MM, findes der ikke mutationer. Det er uafklaret, om der findes særlige gener, som skulle kunne forklare familiær forekomst af MM i Danmark, men et dansk forskningsprojekt vil belyse dette.

Dansk Melanom Gruppe er for nylig kommet med forslag til, hvilke patienter der bør tilbydes genetisk udredning for arveligt MM [5].

Højrisikopersoner bør tilbydes regelmæssig klinisk kontrol, idet der er evidens for, at tumorer fundet ved kontrol er tyndere ved diagnostidspunktet end tumorer fjernet grundet klinisk suspicio, hvorved prognosen bedres. Der er dog endnu ikke evidens for, hvor ofte der skal kontrolleres, eller hvilke undersøgelser der skal udføres [5].

SUMMARY

Malene Djursby, Karin Wadt, Henrik Lorentzen, Åke Borg, Anne-Marie Gerdes & Lotte Krogh:
CDKN2A-mutation in a family with hereditary malignant melanoma
Ugeskr Læger 2014;176:V10130587

Malignant melanoma (MM) is a frequent form of cancer with increasing incidence. 6-10% of patients with MM report a family history of MM, and in most populations 2% of unselected cases of MM carry a *CDKN2A* mutation. We present a family with 24 cases of MM in nine persons from several generations, caused by a previously undescribed germ-line intronic mutation in *CDKN2A*. Through genetic counselling and genetic testing high-risk persons in the family are located and offered regular screening for MM.

KORRESPONDANCE: Karin Wadt, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: karin.wadt@regionh.dk

ANTAGET: 2. juli 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk



TABEL 1

Øversigt over debutalder ved malignt melanom (MM), alder på raske mutationsbærere samt antal af exciderede benigne og maligne nævi for mutationsbærere^a.

Alder ved første MM, år, gennemsnit/median (spændvidde) [personer, n]	37,8/36 (26-52) [9]
Exciderede maligne elementer, n, gennemsnit/median (spændvidde) [personer, n]	2,7/2 (1-8) [9]
Exciderede benigne elementer hos alle med mutation, n, gennemsnit (spændvidde) [personer, n]	5,3 (1-19) [13]
Fjernede benigne elementer hos alle med mutation og malign sygdom, n, gennemsnit (spændvidde) [personer, n]	6,5 (1-19) [8]
Andel af mutationsbærere, som har udviklet MM, % [personer, n/N]	60 [9/15]
Alder på raske mutationsbærere, år, gennemsnit (spændvidde) [personer, n]	43,5 (26-69) [6]

a) Alle patologisvar er verificeret via Patobank, svar af ældre dato dog fra journal. Ved usikkerhed om et svar er det ikke talt med. Data på personer under 18 år er ikke medtaget. Fællesbetegnelsen MM indbefatter både tilfælde af invasiv MM og MM in situ.

LITTERATUR

- Wadt KAW, Drzewiecki KT, Gerdes AA. Genetiske fund giver nye muligheder for udredning af arveligt malignt melanom. Ugeskr Læger 2012;174:493-7.
- Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. J Am Acad Dermatol 2009;61:677.e1-14.
- Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. Nature Genetics 2014;46:478-81.
- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV et al. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell 2012;150:251-63.
- Dansk melanom gruppe. www.melanoma.dk/guidelines/udredning af familiære forhold (2. feb 2014).