



Κοιτοπρωκτολογίας

Τεκμηριωμένη γνώση -
εξατομικευμένη προσέγγιση

**Γενετική συμβουλευτική και κληρονομούμενα σύνδρομα του
ορθοκολικού καρκίνου: Ποιούς ωφελεί και πότε συστήνεται;**

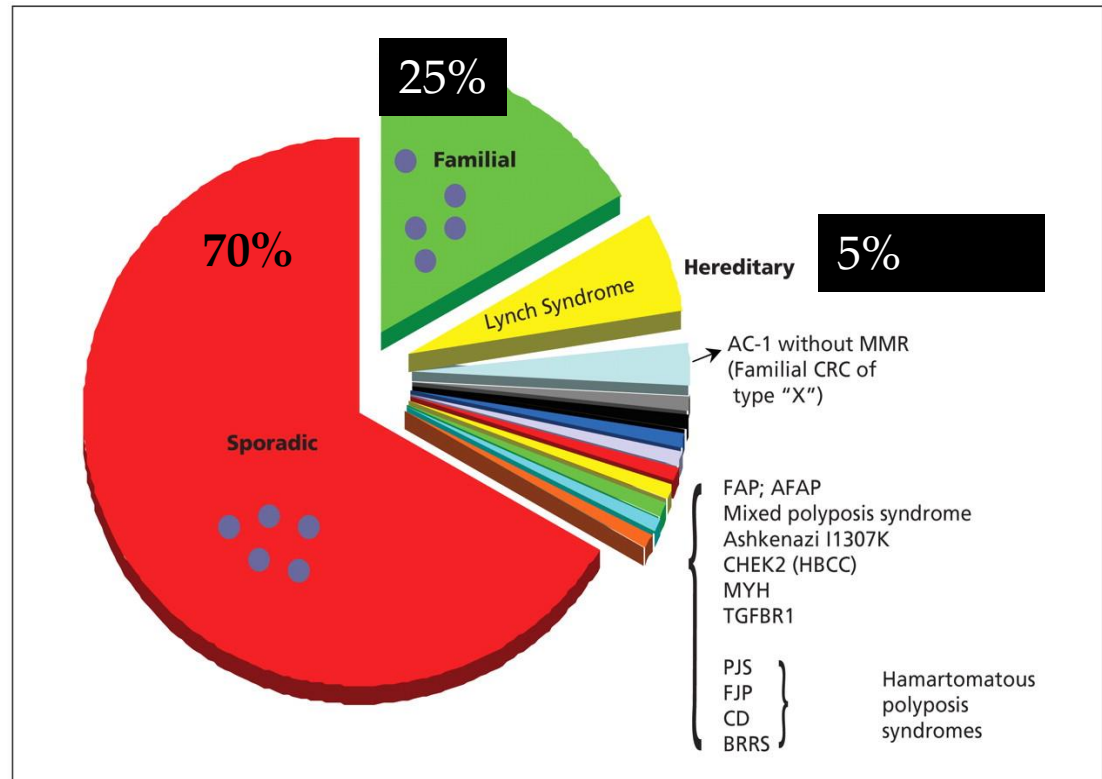
Κούλης Γιαννουκάκος

Διευθυντής Ερευνών

**Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής
ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»**

Κληρονομικός Καρκίνος Παχέος Εντέρου

- ~25%: άγνωστο “σύνδρομο-γονίδια”
- ~5-10% : συνδρομικός κληρονομικός ΚΠΕ (γνωστές μεταλλάξεις)
 - Σ.Lynch: 5%,
 - Σ.πολυποδίασης: 1%



Σύνδρομα κληρονομικού καρκίνου πεπτικού

Heritable cancer syndromes associated with predisposition to gastrointestinal cancers									
Syndrome	Genes	Estimated Carrier Frequency (General Population)	Lifetime Cancer Risks						
			CRC	Gastric	Small Bowel	Pancreatic	Breast	Ovarian	Endometrial
Lynch Syndrome	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	1 in 280–350	^e	^b	—	^a	^a	^b	^d
Familial Adenomatous Polyposis	<i>APC</i>	1 in 1000	^e	^a	^b	—	—	—	—
<i>MUTYH</i> -Associated Polyposis	<i>MUTYH</i>	1 in 100	^c	—	—	—	—	—	—
Li Fraumeni Syndrome	<i>P53</i>	—	^b	^b	—	^a	^c	—	—
Juvenile Polyposis	<i>SMAD4</i> <i>BMPR1A</i>	—	^c	^b	—	^a	—	—	—
Peutz-Jeghers Syndrome	<i>STK11</i>	—	^c	^b	^a	^c	^d	—	—
Cowden or PTEN Hamartoma Tumor Syndrome	<i>PTEN</i>	—	^b	—	—	—	^c	—	^c
Hereditary Diffuse Gastric Cancer	<i>CDH1</i>	—	^{a,b}	^e	—	—	^d	—	—
Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>PALB2</i>	—	—	—	—	^a	^e	^c	—
Familial Atypical Multiple Mole Melanoma	<i>CDKN2A</i>	—	—	—	—	^b	—	—	—

Abbreviation: TBD, to be determined.

^a 2% to 5%.

^b 5% to 20%.

^c 21% to 40%.

^d 41% to 60%.

^e Greater than 60%.

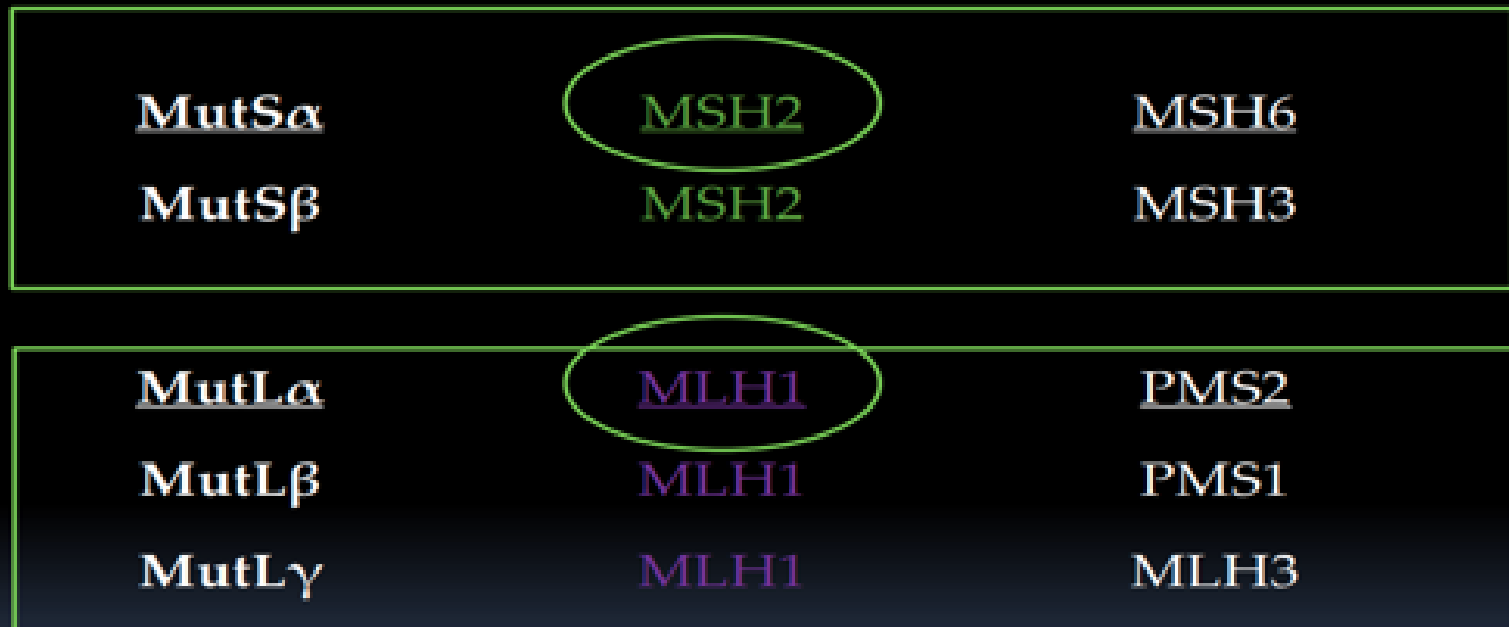
Adapted from Stoffel EM. Screening in GI cancers: the role of genetics. J Clin Oncol 2015;33(16):1722; with permission.

Lynch vs σποραδικός ΚΠΕ

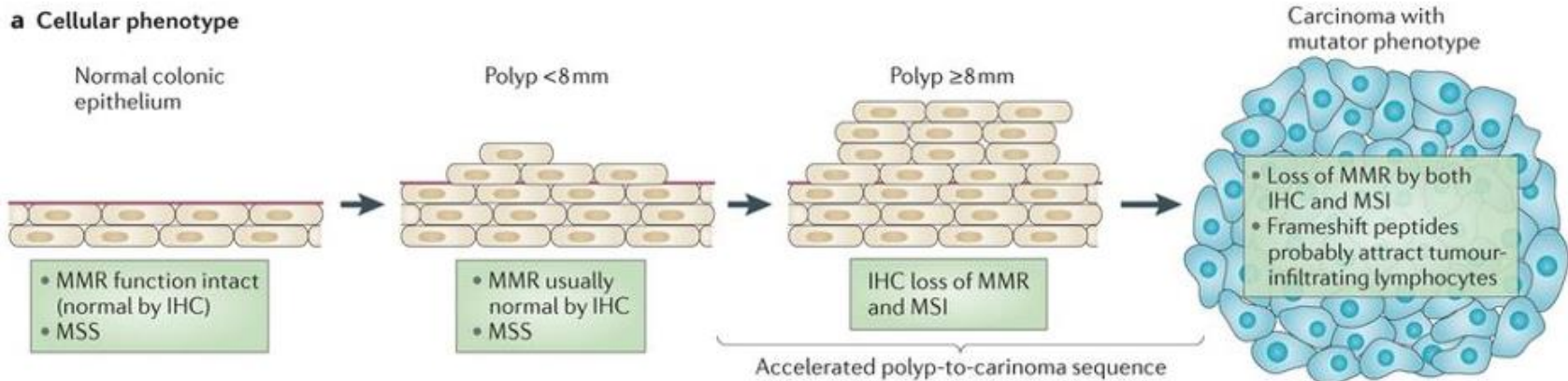
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	LYNCH	ΣΠΟΡΑΔΙΚΟΣ
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	45 ΕΤΗ	67 ΕΤΗ
ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΚΠΕ	18%	3-6%
ΜΕΤΑΧΡΟΝΟΙ ΚΠΕ	24%	1-5%
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΔΕΞΙΑ	72%	35%
ΕΞΩΕΝΤΕΡΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΟΙ ΒΛΕΝΝΩΔΕΙΣ	ΣΥΧΝΟΙ	ΣΠΑΝΙΟΙ
ΠΡΟΓΝΩΣΗ	ΚΑΛΗ	ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ
ΑΔΕΝΩΜΑ→ CA	2-3 ΕΤΗ	6-10 ΕΤΗ

Σύστημα επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων στο Σύνδρομο Lynch

- ✓ Εξαιρετικά συντηρημένο σύστημα με στόχο την επιδιόρθωση των αταίριαστων βάσεων ανάμεσα στους κλώνους κατά την αντιγραφή του DNA
- ✓ Ετεροδιμερή των πρωτεϊνών: *MLH1* & *MSH2* με άλλες πρωτεΐνες



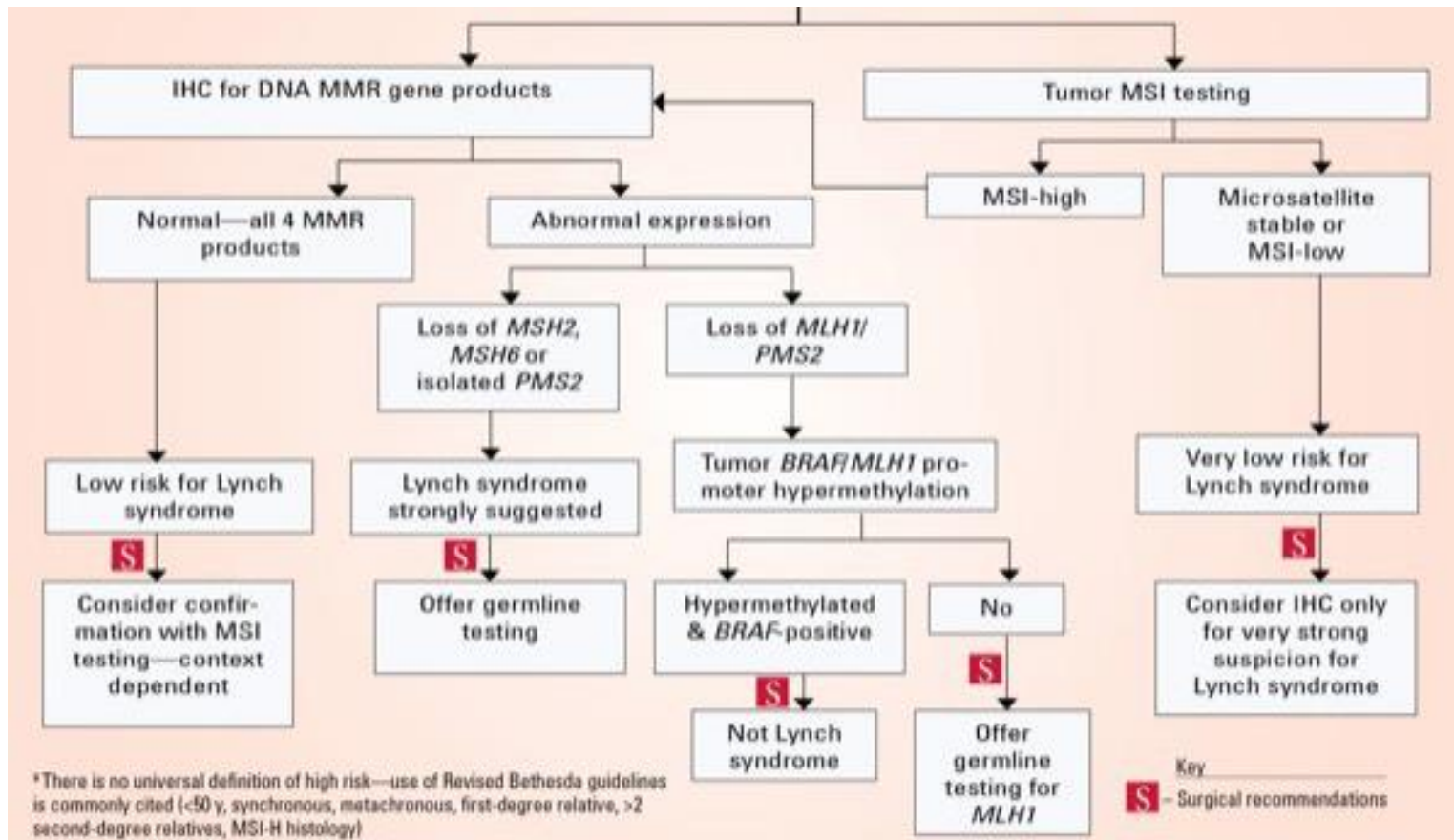
Μικροδορυφορική Αστάθεια στο σύνδρομο Lynch



Τα γονίδια *MMR* παίζουν σημαντικό ρόλο στην ικανότητα του κυττάρου να επιδιορθώνουν τις βλάβες του *DNA* κατά την κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό, αναγνωρίζοντας τα λάθη, όπου κακώς ζευγαρωμένες βάσεις

Η μη ορθή λειτουργία του μονοπατιού επιδιόρθωσης *MMR* οδηγεί στη συσσώρευση μεταλλάξεων

Universal Screening of CRC patients



Lynch: 2-5%

~15% of all CRC cases: (MSI+)

Sporadic ~10%

Figure. Mayo Clinic clinical pathway for patients at high risk for colorectal cancer.

Κριτήρια παραπομπής ασθενών για το σύνδρομο Lynch

Box 1 | **Amsterdam I and Amsterdam II Criteria, and Bethesda Guidelines**

Amsterdam I Criteria

For a diagnosis of Lynch syndrome (LS), the Amsterdam I Criteria²³ require at least three relatives with histologically verified colorectal cancer (CRC):

1. One is a first-degree relative of the other two;
2. At least two successive generations are affected;
3. At least one of the relatives with CRC is diagnosed at <50 years of age;
4. Familial adenomatous polyposis (FAP) has been excluded.

Amsterdam II Criteria

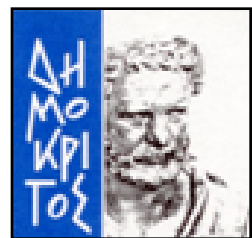
For a diagnosis of LS the Amsterdam II Criteria²⁴ require at least three relatives with an LS-associated cancer (that is, CRC and cancers of the endometrium, stomach, ovary, ureter or renal pelvis, brain, small bowel, hepatobiliary tract and skin (sebaceous tumours)):

1. One is a first-degree relative of the other two;
2. At least two successive generations are affected;
3. At least one of the LS-associated cancers should be diagnosed at <50 years of age;
4. FAP should be excluded in any CRC cases;
5. Tumours should be verified by pathology whenever possible.

Bethesda Guidelines for testing of colorectal tumours for microsatellite instability (MSI)

To justify MSI testing, the Bethesda Guidelines^{27,171} require:

1. CRC diagnosed in a patient who is <50 years of age;
2. Presence of synchronous or metachronous colorectal or other LS-associated tumours*, regardless of age;
3. CRC with MSI-high (MSI-H)[‡] histology[§] diagnosed in a patient who is <60 years of age^{||};
4. CRC or LS-associated tumour* diagnosed <50 years of age in at least one first-degree relative[¶];
5. CRC or LS-associated tumour* diagnosed at any age in two first- or second-degree relatives[¶].



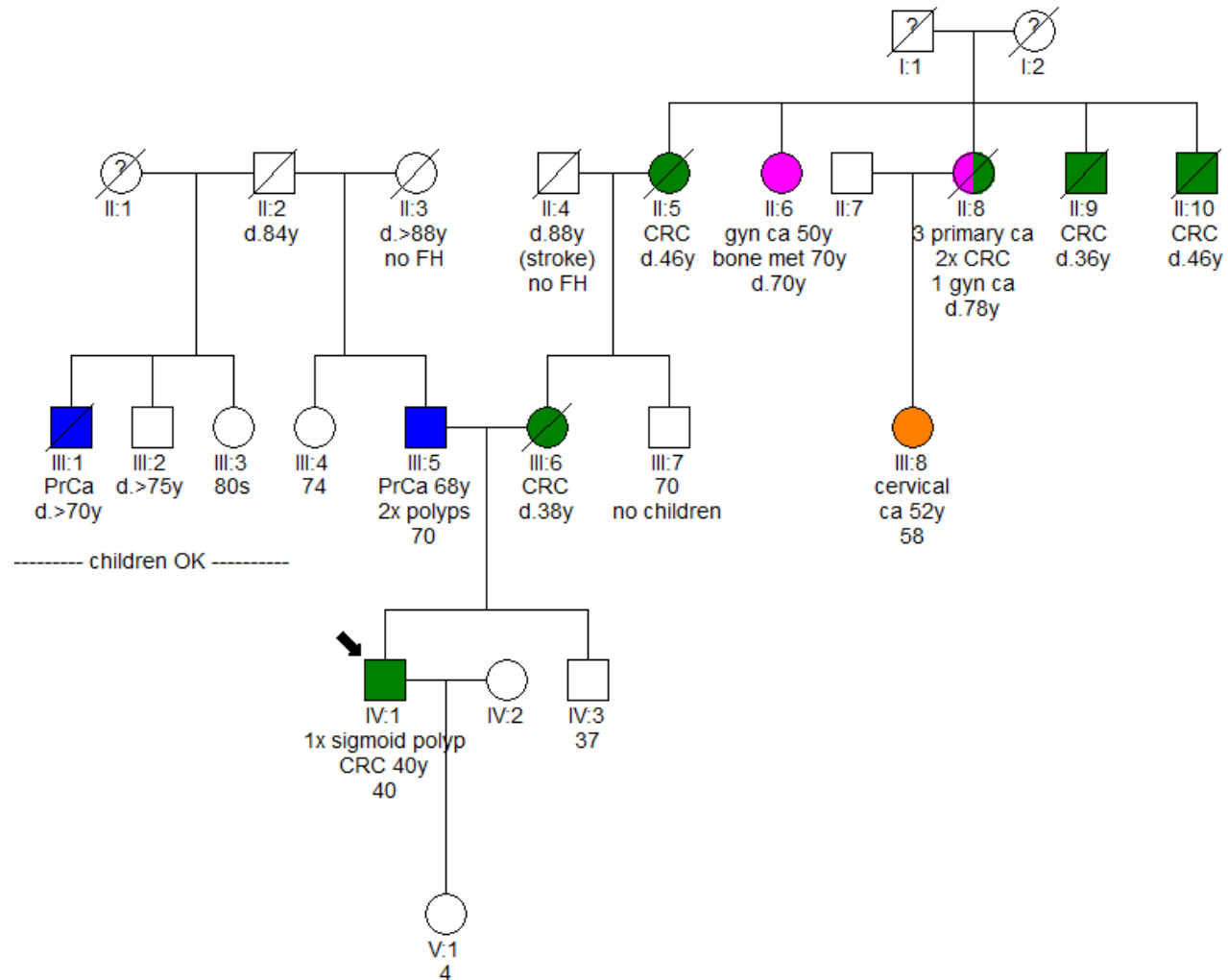
Κριτήρια παραπομπής ασθενών για το σύνδρομο Lynch *Simplified*



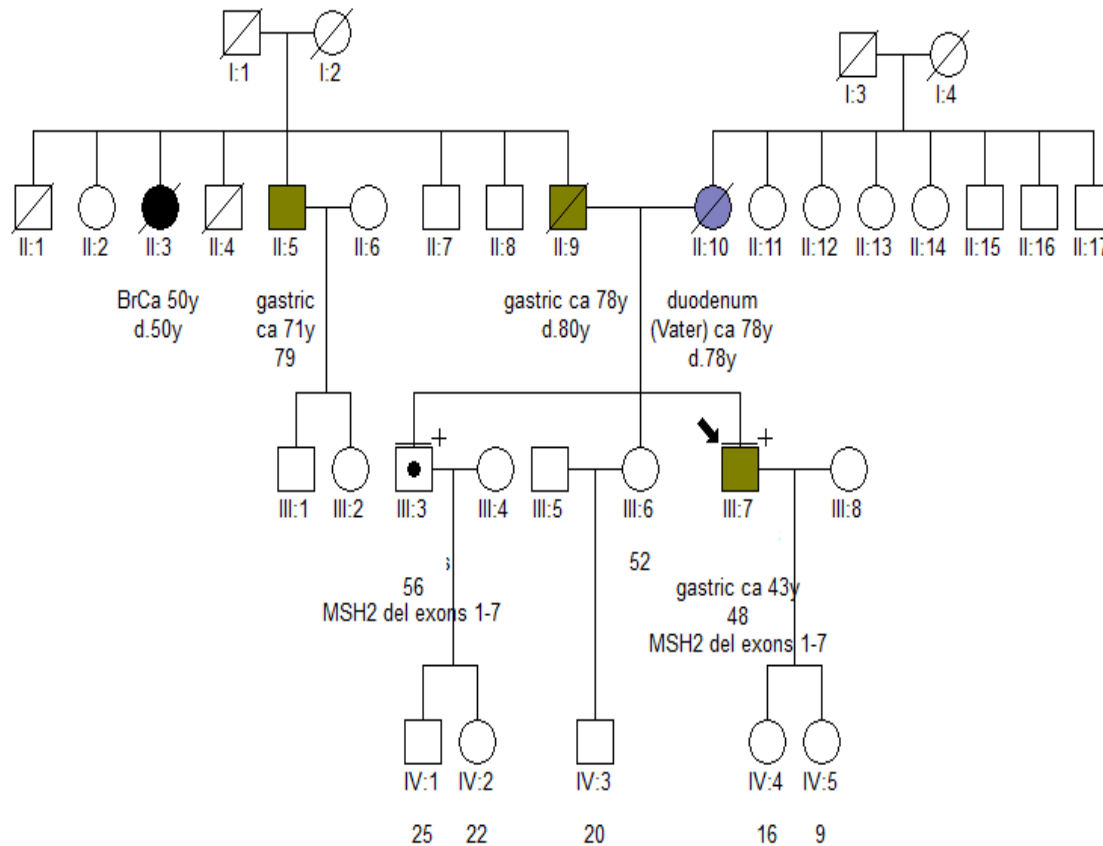
- ❑ Εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου ή ενδομητρίου πριν τα 50 έτη
- ❑ Εμφάνιση σύγχρονων καρκίνων ή διπλού πρωτοπαθούς ανεξάρτητα από την ηλικία εμφάνισης
- ❑ Οικογενειακό ιστορικό κακοηθειών που ανήκουν στο φάσμα του συνδρόμου Lynch
- ❑ Απώλεια έκφρασης MMR πρωτεϊνών (IHC) ή MSI-high



MLH1 p.Gly67Arg



MSH2 del exons 1-7



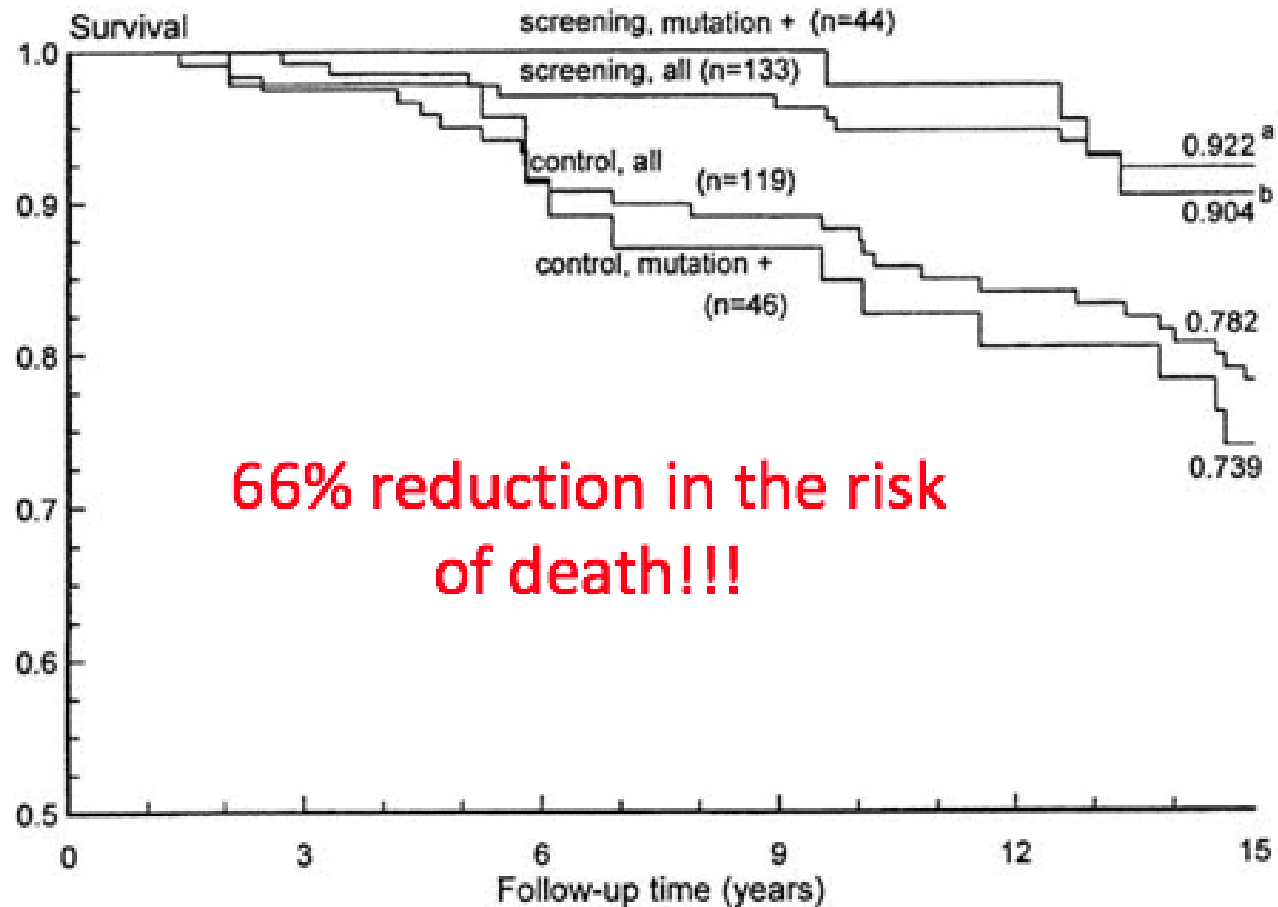
Intestinal type

IHC: MSH2-, MSH6-

Επιτήρηση συγγενών 1ου βαθμού

- Εάν δεν έχουν ελεγχθεί γενετικά: ΣΕ ΟΛΟΥΣ
- Εάν έχει γίνει γενετικός έλεγχος: ΣΤΟΥΣ ΦΟΡΕΙΣ
- **ΚΠΕ**
- Κολονοσκόπηση
- Ανά 1-2 έτη
- Έναρξη: 20-25 έτη (ή 2-5 έτη νωρίτερα από το νωρίτερο Ca στην οικογένεια)
 - Σε MSH6/PMS2 φορείς αργότερα (30-35 έτη)
- **Ca ενδομητρίου/ωοθηκών/ουροθηλίου**
- ANA 1 έτος
- Έναρξη: 30-35 έτη

Impact of screening for CRC in Lynch families



Οφέλη του γονιδιακού ελέγχου

Σύνδρομο Lynch

Με την ταυτοποίηση των συνδρόμων είναι δυνατό να βελτιστοποιηθεί τόσο η παρακολούθηση όσο και η θεραπεία

Χημειοθεραπεία VS ανοσοθεραπεία VS καθόλου θεραπεία

Πρωτόκολλο παρακολούθησης: ανώτερο και κατώτερο γαστρεντερικό, γυναικολογικά, ουροποιητικό

Στοχευμένος έλεγχος σε προ-συμπτωματικούς συγγενείς

Σύνδρομα Πολυποδίασης Παχέος Εντέρου

<i>Gene (s)</i>	<i>Syndrome</i>	<i>Acronym</i>	<i>Phenotypic Characteristics</i>	<i>Mode of Inheritance</i>
<i>APC</i>	Familial Adenomatous Polyposis	FAP	Multiple colonic adenomas, duodenal and small bowel polyposis, fundic gland polyps, desmoid tumors, pancreatic cancer, thyroid cancer, hepatoblastoma	Autosomal Dominant
<i>MUTYH</i>	MUTYH-Associated Polyposis	MAP	Attenuated polyposis (10-100 adenomas), colorectal cancer & rare : duodenal polyposis, thyroid and breast cancer	Autosomal Recessive
<i>POLE & POLD1</i>	Polymerase proofreading-Associated Polyposis	PPAP	Attenuated polyposis (20-100 adenomas), duodenal adenomas & rare brain and breast cancer	Autosomal Dominant
<i>NTHL1</i>	NTHL1-Associated Polyposis	NAP	Attenuated polyposis (10-50 adenomas), colorectal and endometrial cancer	Autosomal Recessive
<i>STK11/LKB1</i>	Peutz-Jeghers syndrome		Mucocutaneous pigmentation, small bowel hamartomas, GI cancer, breast cancer, Sertoli tumours, pancreatic cancer	Autosomal Dominant
<i>PTEN</i>	Cowden-hamartoma syndrome		Macrocephaly, colorectal hamartomas, trichilemmomas, breast and thyroid cancer	Autosomal Dominant
<i>SMAD4/BMPR1A</i>	Juvenile polyposis		Small bowel and colon hamartomas, gastric cancer, hemorrhagic telangiectasia	Autosomal Dominant
<i>GREM1</i>	Mixed polyposis syndrome		Serrated and hamartomatous colonic polyps	Autosomal Dominant

Adenomas

FAP – APC (Wnt)

MAP – MUTYH (BER)*

PPAP – (POLE/POLD1 proofreading)

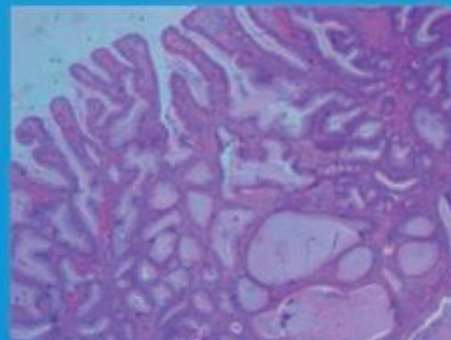
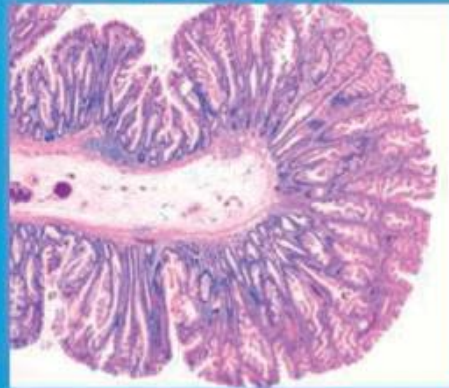
NAP – NTHL1 (BER)*



Lynch/HNPCC**

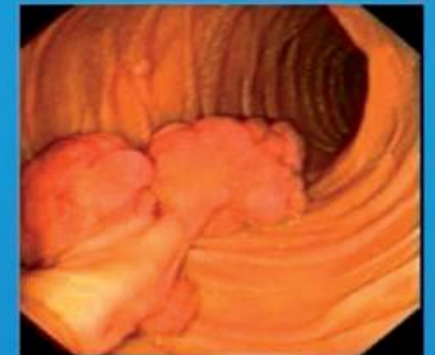
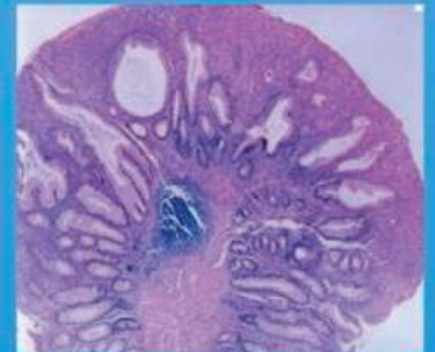
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2
(DNA mismatch repair)

Hyperplastic/serrated polyposis Not known



Hereditary mixed polyposis
GREM1 (BMP)

Juvenile polyposis SMAD4, BMPR1A (BMP)



Peutz-Jeghers syndrome
LKB1/STK11 (mTOR)

Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση

Familial Adenomatous Polyposis – FAP

OMIM#175100

- Το συχνότερο σύνδρομο πολυποδίασης
- Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα
- Γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *APC*
- ~30% των ατόμων ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ οικογενειακό ιστορικό (αποτέλεσμα *de novo* μετάλλαξης)

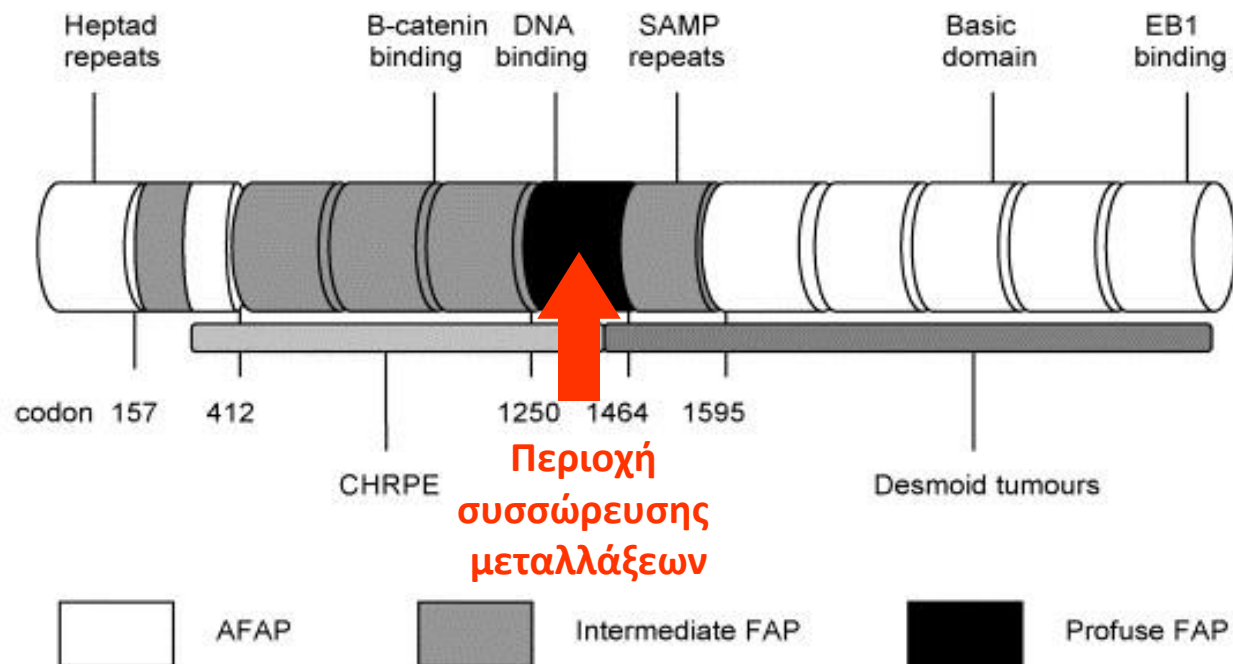
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- >100 αδενώματα παχέος εντέρου, συχνά >1000 αλλά και κυστικοί πολύποδες θόλου
- Εμφάνιση σε ηλικία 15-16 ετών
- Μέχρι τα 40 έτη το 90-100% έχει > 100 πολύποδες
- Μέχρι τα 50 έτη το 93% έχει ΚΠΕ

Οξεία πολυποδίαση : >5000 πολύποδες, εμφάνιση 1^η-2^η δεκαετία, ΚΠΕ~34 έτη

Κλασσική πολυποδίαση : 100-1000 πολύποδες, ΚΠΕ~40 έτη, εξω-εντερικές εκδηλώσεις

Ήπια πολυποδίαση : <100 πολύποδες, εμφάνιση σε προχωρημένη ηλικία, ΚΠΕ~55 έτη, περιορισμένες εξω-εντερικές εκδηλώσεις



Πολυποδίαση σχετιζόμενη με το γονίδιο *MUTYH*

Σύνδρομο MAP- OMIM#604933

- *Γαμετικές διαλλαλικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *MUTYH**
- *Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα*

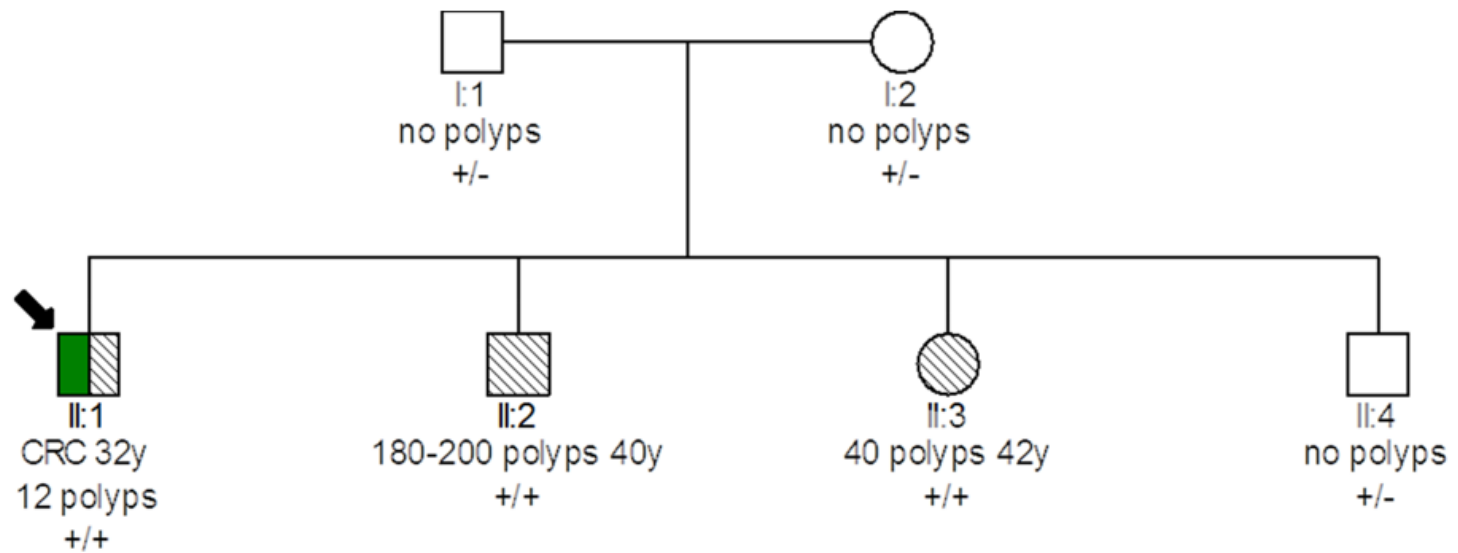
ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ

1. ~15 - 100 αδενώματα / Μέση ηλικία εμφάνισης ~ 46 έτη
2. ~35% των ατόμων με MAP έχουν λιγότερα από 10 αδενώματα
3. ΚΠΕ χωρίς ή < 10 πολύποδες (Δ.Δ Σ.Lynch)
 - Μπορεί να συνυπάρχουν υπερπλαστικοί/οδοντωτοί πολύποδες
 - Κυρίως στο εγγύς κόλο
 - 60% έχουν ΚΠΕ κατά τη διάγνωση

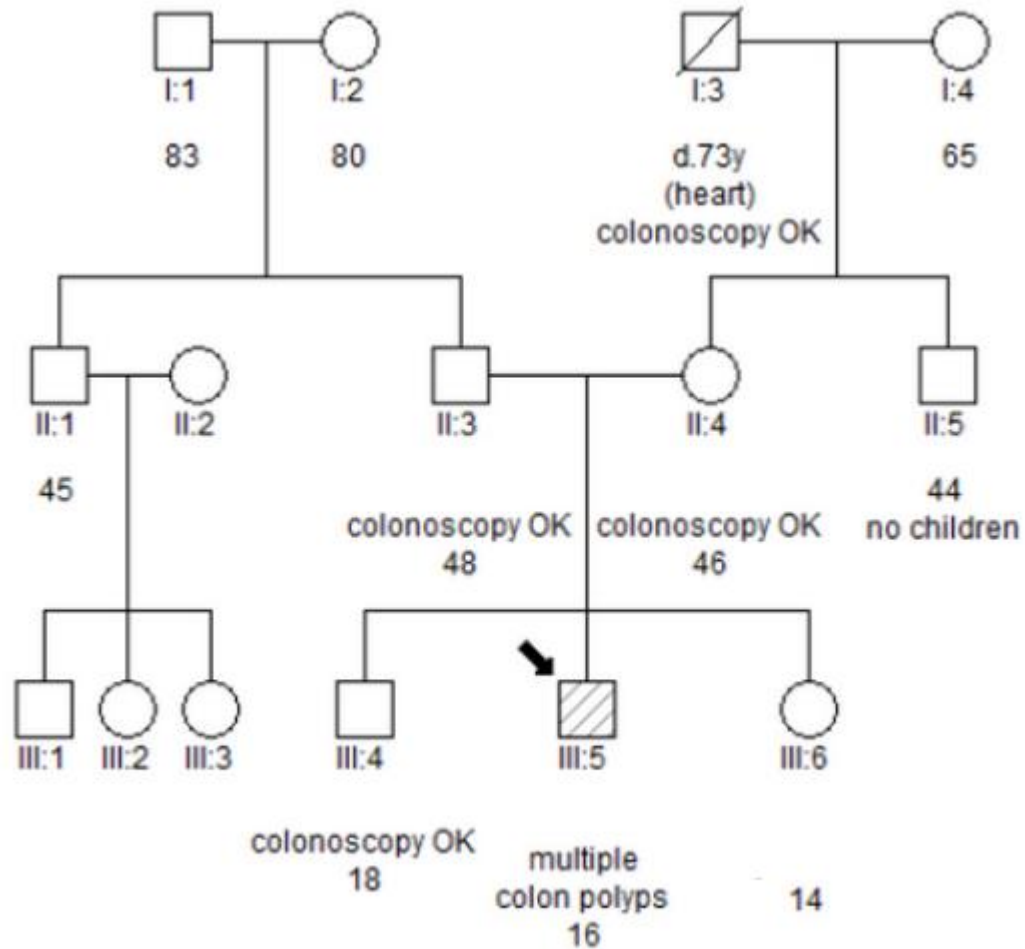
ΕΞΩ-ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Πολύποδες στο στομάχι/12δάκτυλο)
- ~4% κίνδυνος 12δακτυλικού Ca
- Αυξημένος κίνδυνος Ca θυρεοειδούς
- Εξωεντερικές εκδηλώσεις (CHRPE, κύστεις, δεσμοειδείς όγκοι)
- Αυξημένος κίνδυνος (?) Ca ωοθηκών, μαστού, πνεύμονα, δέρματος

MUTYH, c.504+19_31del13 σε ομοζυγωτία

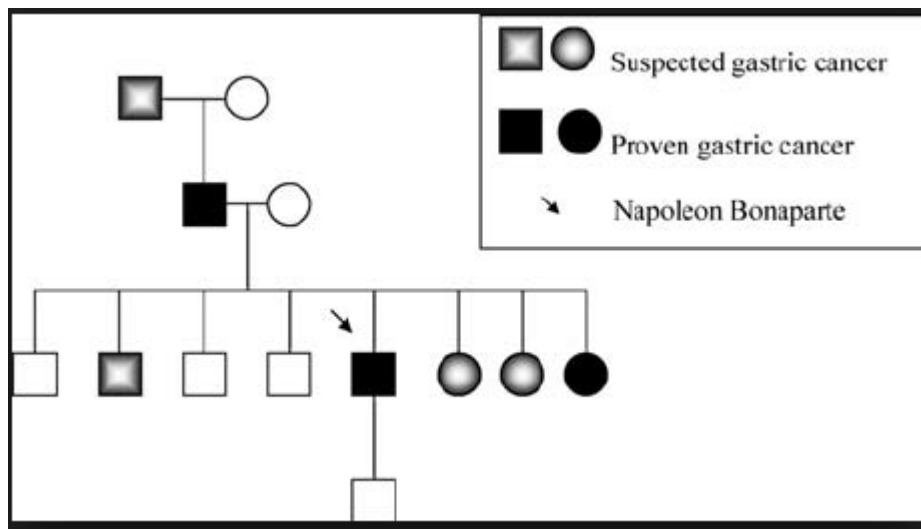


De novo APC mutation p.Gly1309fsX4

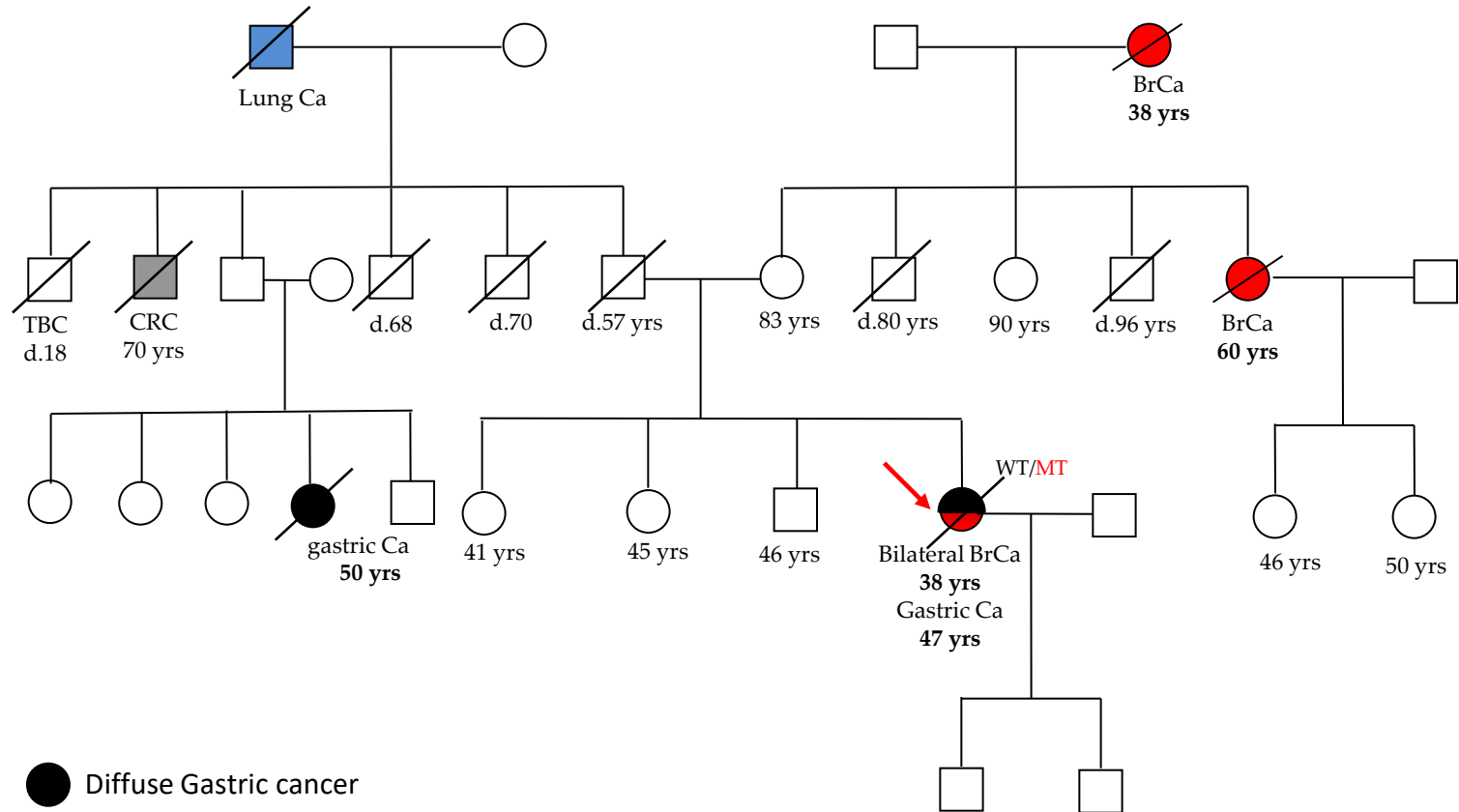


Hereditary cancer syndromes increased risk of gastric cancer

Syndrome	Genes
Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC)	<i>CDH1, CTNNA1, MAP3K6</i>
Lynch syndrome (HNPCC)	<i>MLH1, MSH2/6, PMS2</i>
Familial adenomatous polyposis (FAP)	<i>APC</i>
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>
Juvenile polyposis	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11</i>
Hereditary breast-ovarian cancer (HBOC)	<i>BRCA1/2</i>



Γενεαλογικό δέντρο οικογένειας με τη μετάλλαξη *CDH1* p.Arg335*



- Diffuse Gastric cancer
- Breast cancer
- Colorectal cancer
- Lung cancer

Ευχαριστώ!