

Lynch syndrome

NHPPCC

GÁBOR GERI

JAKUB HRUNKA

KATARÍNA GEMBEŠOVÁ

ANNA GALBAVÁ



HNPPC

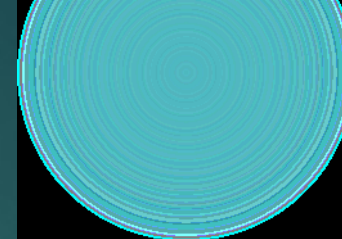
- ▶ HNPPC- hereditárny nepolypózny ca. colon
- ▶ etiológia: heterogénny **autosomálne dominantný syndróm** predispozície k vzniku nádorového ochorenia
- ▶ mutácia v **DNA mismatch opravných génoch** – oprava chybné replikovaných častí DNA
- ▶ obe alely mismatch proteínov musia stratiť funkciu, aby došlo ku poškodeniu opravy DNA → vznikajú početné inzerčné alebo delečné mutácie v mikrosatelitných lokusoch → inaktivácia ďalších génov → progres z adenomu na karcinom
- ▶ pacienti so zistenou zárodočnou mutáciou mismatch génov majú až 80% riziko vzniku ca. colorekta

Klinické prejavy

- ▶ Až 80% riziko vzniku ca. kolorekta (predovšetkým v prox. časti)
- ▶ okrem kolorektálneho ca. sa vyskytujú u týchto pacientov aj ca. žalúdku, tenkého čreva, pankreasu, ovárii, prsu, ledvin alebo pľúc

- ▶ **Klinický obraz variabilný**

- ▶ dyspepsia, bolesti brucha, krv a hlien v stolici, poruchy pasáže – zácpa alebo striedanie zácpy s průjmom, anémia – únava a slabosť, strata váhy



▶ Na podklade Lynchovho syndromu vzniká zhruba 1–3 % kolorektálnych karcinomov, 2 % endometriálnych karcinomov.

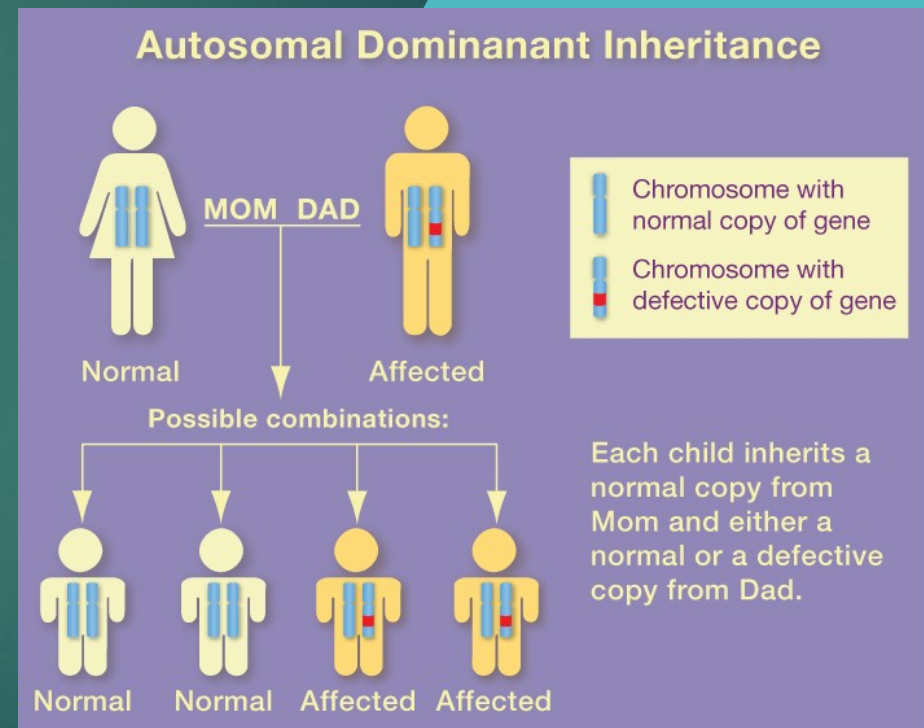
▶ **Incidence** Lynchova syndromu je pomerne vysoká, odhady sa pohybujú v rozmedzí **1/550 až 1/2000**.

OMIM name	Genes implicated in HNPCC	Frequency of mutations in HNPCC families	Locus
HNPCC1 (120435 ↗)	MSH2	approximately 60%	2p22
HNPCC2 (609310 ↗)	MLH1	approximately 30%	3p21
HNPCC5	MSH6	7-10%	2p16
HNPCC4	PMS2	relatively infrequent	7p22 ^[18]
HNPCC3	PMS1	case report ^[19]	2q31-q33
HNPCC6	TGFBR2	case report ^[20]	3p22
HNPCC7	MLH3	disputed ^[21]	14q24.3

HNPPC – autosomálne dominantné ochorenie

- ▶ Výrazná dedičná zložka, deti týchto pacientov majú 50% riziko že budú nositeľmi mutácie a 45% riziko vzniku ochorenia = **nutný screening asymptomatických príbuzných so zvýšeným rizikom.**

Nekompletná penetrácia a variabilná expresivita → nedá sa odhadnúť kedy ochorenie začne a aká bude jeho prognóza



Diagnostika

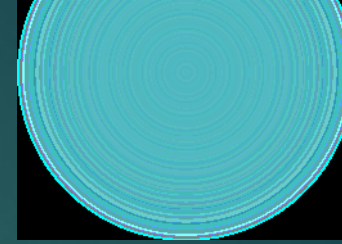
- ▶ **DNA dg. po provedení genetické konzultace s inf. souhlasem pacienta**
- ▶ Lynchov syndrom sa dá preukázať molekulárne genetickým vyšetrením z krvi jedinca. *(Tato metoda je však nákladná a provádí se jen u těch jedinců, kteří mají podezření na toto onemocnění = tzv. Amsterdamské kritéria)*. Testuje sa, ktorý z génov zmutoval a následne znefunkčnil MMR.
- ▶ Nie sú však známe prípady testovania onemocnenia behom tehotenstva či v detstve s ohľadom na nástup príznakov až v dospelosti.
- ▶ V prípade preukazu mutácie Lynchovho syndromu u plodu, ktorý bude inak bez vrodených vývojových vad, je eticky sporné ukončenie tehotenstva.
- ▶ **Tumor testing**
 - ▶ Histologia, Test na mikrosatelitné nestability MIS, Test na vylúčenie mutácie BRAF, Test hypermetylácie promotoru genu MLH1, Imunohistochemické vyšetrenie DNA MMR proteínov

Preventívne opatrenia

- ▶ Základom je preventívne sledovanie pacienta a jeho príbuzných, nabídka genetického testovania
- ▶ Ak bola patogénna varianta **v rodině** identifikovaná, je možné **nabídnout** vykonať preimplantačnú diagnostiku (PGD) onemocnenia u vysoko rizikových párov, s cieľom potvrdiť alebo vyvrátiť prítomnosť varianty.
- ▶ Podmienky pre prevedenie PGD:
 - ▶ Musí byť presne známa mutácia, ktorá sa u rodičov vyskytuje.
 - ▶ Otehotnenie **Oplození** musí prebehnúť pomocou asistovanej reprodukcie - metódou IVF (in vitro fertilizace)
 - ▶ Po 5 dnoch rastu zárodka **embrya** je možné vybrať také embryo, ktoré nemá mutáciu a také embryo zaviesť do dôlehy.

Sledovanie a liečba

- ▶ Kolonoskopie – 1-krát každé dva roky po 20 roku života,
- ▶ Test okultného krvácania
- ▶ Gynekologické vyšetrenie – raz ročne od 18. roku + transvaginálny UZ
 - ▶ Aspiračná biopsie endometria
- ▶ UZ brucha, prs, gastroskopie...
- ▶ **Chirurgická možnosť** – colectomia – odstrániť celé alebo väčšiu časť. Preventívne u žien oophorectomie a hysterectomie pre riziko nádorov tejto oblasti.
- ▶ **Chemoterapia** – 5-fluorouracil s leukovorinom, oxaliplatina a irinotecanom. Účinnosť však nie je známa. Hlavná je chirurgická terapia.
- ▶ **Biologická terapia** – hlavne pri metastázach – protilátky – anti-EGFR ab.



Etické problémy

▶ Problémy pacienta

- ▶ Právo vedieť/ právo nevedieť
- ▶ Pozitivita/negativita vyšetrenia – uistenie vs. frustrácia
- ▶ Zachovanie vlastnej autonómie
- ▶ Informovaný súhlas
- ▶ Prenatálna diagnostika – sporné ukončenie tehotenstva
- ▶ Úzkosť z nemoci, z postihnutia širokej rodiny, z prenosu na potomstvo
- ▶ Úzkosť a strach z pojmu rakovina

▶ Problémy lekára

- ▶ Oznamovacia povinnosť pacientovi, členom rodiny?
- ▶ Monitoring všetkých členov rodiny



Zdroje

- ▶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
- ▶ <http://www.omim.org/entry/120435>
- ▶ http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/risk-factors/lynch-syndrome#link/364_toc
- ▶ <http://www.oxfordjournals.org/ethics/images/ethics.jpg>
- ▶ http://en.wikipedia.org/wiki/Hereditary_nonpolyposis_colorectal_cancer
- ▶ <http://www.lynch.cz/renatalni-diagnostika.php>
- ▶ <http://12.wp.com/commonsays.baylorhealth.com/wp-content/uploads/2013/04/122514814.jpg?resize=684%2C513>
- ▶ <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lynch-syndrome/basics/treatment/con-20025651>
- ▶ Klinická genetika - Thompson & Thompson
- ▶ Speciální onkologie - Adam, Krejčí, Vorlíček

Ďakujeme za pozornost

poznámky RG

