



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

Κληρονομούμενα νεοπλασμάτα γαστρεντερικού σωλήνα

Από τη μορφολογία στη μοριακή διερεύνηση

Αλέξανδρος Συκαράς

Παθολογοανατομικό τμήμα, Γ.Ν.Α “Ο Ευαγγελισμός”



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

**25^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»**

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:



NOVARTIS



astellas



WinMedica
Serving Health for Life



GILEAD
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.



Oncology

SANDOZ A Novartis
Division



Bristol-Myers Squibb

abbvie



Abbott



cardio
innovation



GENESIS
pharma

janssen



Oncology



Hospital

Boehringer
Ingelheim**Baxter**

DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

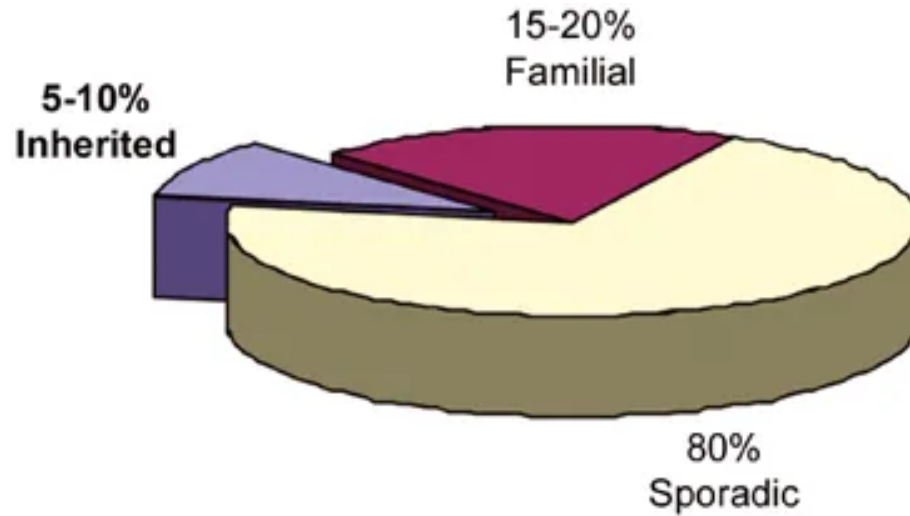


AENORASIS

Rontis

Specifar
A Teva Company

5-10% όλων των καρκίνων είναι κληρονομούμενοι

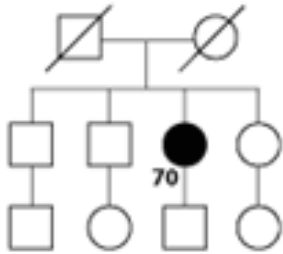


Όλα τα νεοπλασμάτα είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων αλλά πολύ λίγα από αυτά είναι κληρονομούμενα

- Σποραδικού τύπου: Τυχαία εμφάνιση- Οφείλονται σε σωματικές μεταλλάξεις, δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό και δεν κληρονομούνται.
- Οικογενούς τύπου: Εμφάνιση με αυξημένη συχνότητα σε ορισμένες οικογένειες. Θεωρείται πως είναι συνδυασμός περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν σε σωματικές μεταλλάξεις και μη προσδιοριζόμενου γενετικού υπόβαθρου. Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασματος στους απογόνους.
- Κληρονομούμενα: Οφείλονται σε κληρονομούμενες γενετικές μεταλλάξεις. Χαρακτηριστικό οικογενειακό ιστορικό με εκδήλωση των ίδιων νεοπλασμάτων σε όλες τις γενεές και σε μικρές ηλικίες. Ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασματος στους απογόνους.

Οικογενειακό ιστορικό και τύπος καρκίνου

Sporadic Cancer History

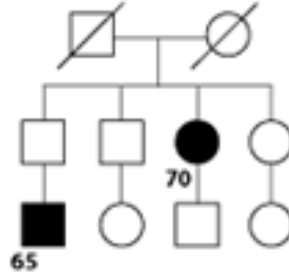


Key: □ = Male
○ = Female
■ ● = Persons with Cancer
◻ ◯ = Deceased

Numbers are ages of onset of cancer.

Σποραδικού τύπου

Familial Cancer History

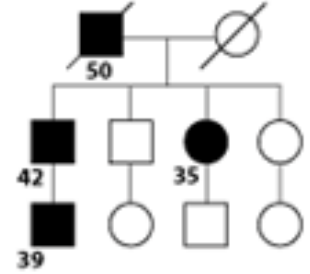


Key: □ = Male
○ = Female
■ ● = Persons with Cancer
◻ ◯ = Deceased

Numbers are ages of onset of cancer.

Οικογενούς τύπου

Hereditary Cancer History

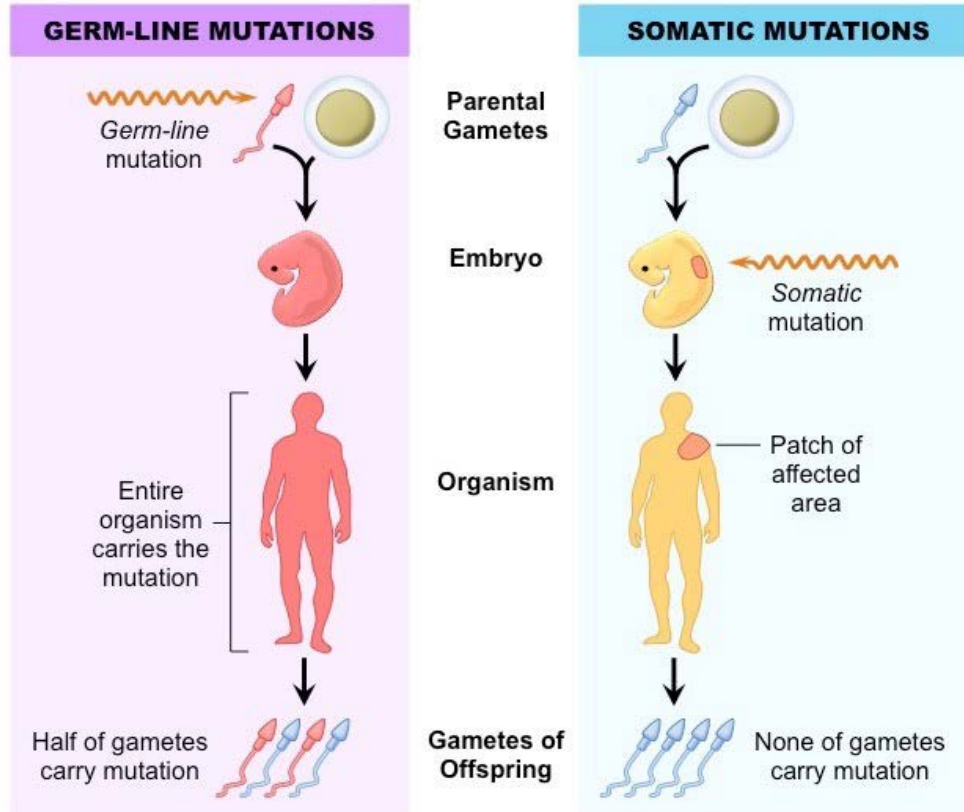


Key: □ = Male
○ = Female
■ ● = Persons with Cancer
◻ ◯ = Deceased

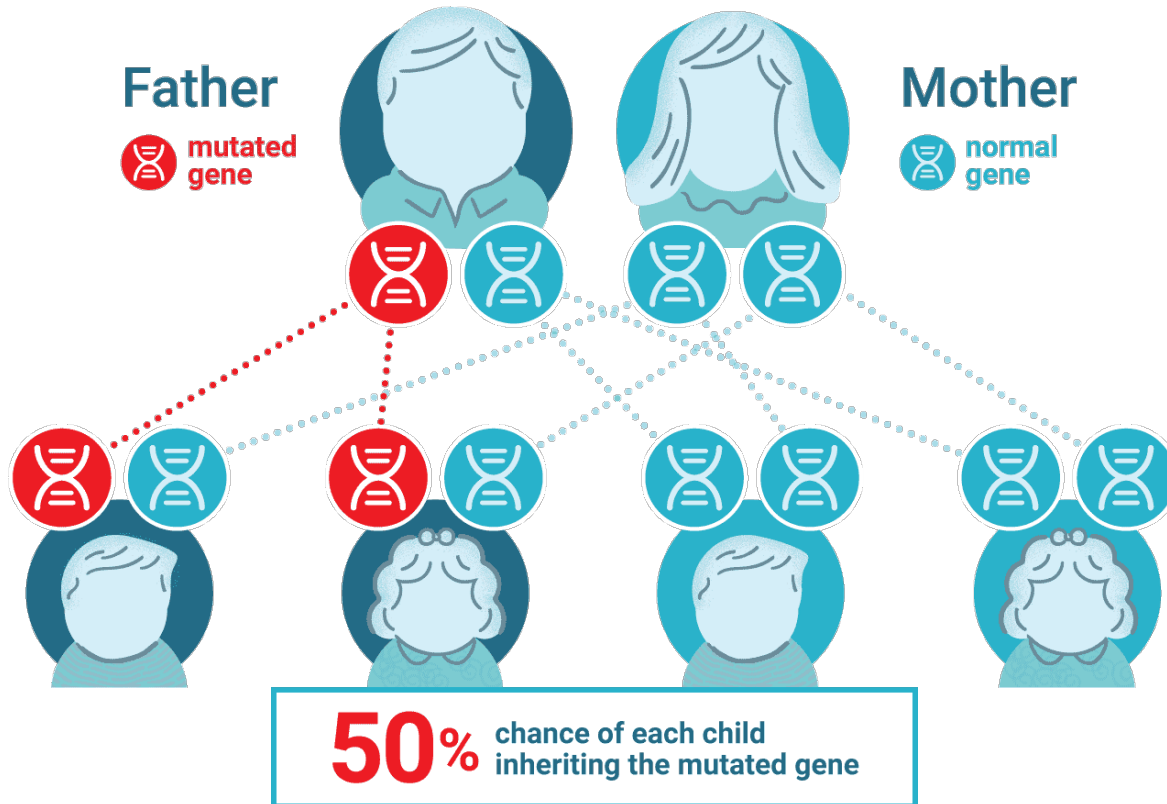
Numbers are ages of onset of cancer.

Κληρονομούμενα

Τα κληρονομούμενα νεοπλάσματα οφείλονται στην παρουσία γενετικών μεταλλάξεων



Οι γενετικές μεταλλάξεις κληρονομούνται στους απογόνους

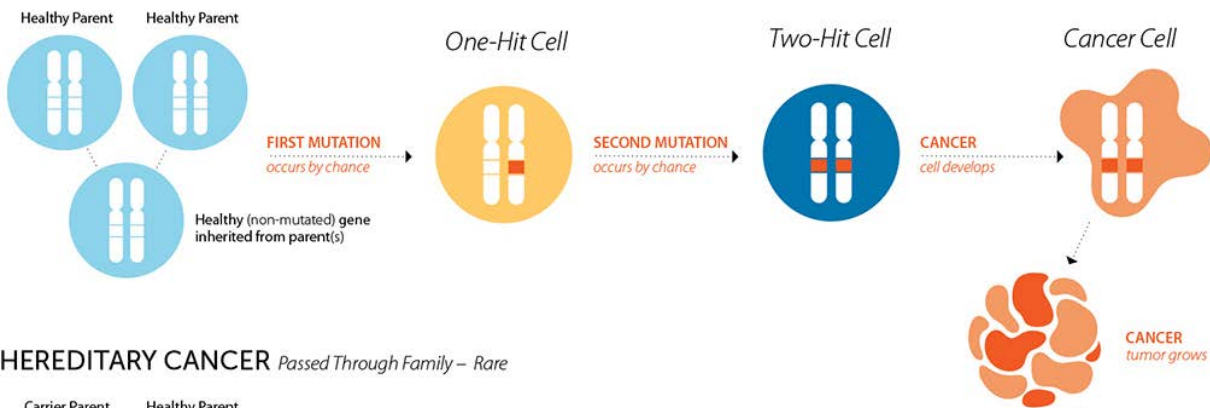


Η παρουσία γενετικής μετάλλαξης δεν αρκεί για την εκδήλωση νεοπλασματος.

Two-Hit Theory of Cancer Causation

Normal cells typically have two undamaged chromosomes; one inherited from our mother and the other from our father. Each chromosome contains thousands of genes some of which are responsible for controlling cancer.

NON-HEREDITARY CANCER *By Chance – Most Common*



HEREDITARY CANCER *Passed Through Family – Rare*



Κληρονομούμενος γαστρικός καρκίνος

Table 1. Hereditary Cancer Syndromes With Increased Risks of Gastric Cancer

Syndrome	Associated gene(s)	Lifetime gastric cancer risk	Other associated cancers	Nonmalignant phenotypic features
HDGC	<i>CDH1</i> ; possibly <i>CTNNA1</i> , <i>MAP3K6</i> , and others	67%–70% (males), 56%–83% (females)	Lobular breast carcinoma	Cleft lip/palate in some families
FAP	<i>APC</i>	<1% ^a	Colorectal duodenal/ampullary, thyroid, desmoid tumors, hepatoblastoma, medulloblastoma	Colorectal (and duodenal and gastric) adenomas, gastric fundic gland polyps, osteomas, CHRPE, supernumerary teeth
GAPPS	<i>APC</i> (promoter 1B region)	Undefined, but likely higher than FAP	None known	Fundic gland polyps of the proximal stomach
Lynch syndrome	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i>	<1% to 13% ^a	Colorectal, endometrial, ovarian, urothelial, pancreatic, small-bowel, and hepatobiliary	Cutaneous sebaceous adenomas and keratoacanthomas
Li–Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>	~5% ^a	Breast, sarcomas, lung, adrenocortical, brain (choroid plexus), leukemias, colorectal, many others	None
Peutz–Jeghers syndrome	<i>STK11</i>	~29%	Breast, pancreatic, lung, colorectal, small intestine, ovaries, testes	Hyperpigmentation of oral/genital mucosa, lips, fingers; hamartomatous polyps of GI tract, especially small bowel
Juvenile polyposis syndrome	<i>BMPR1A</i> , <i>SMAD4</i>	~21%	Colorectal and duodenal cancers	Juvenile polyps of the GI tract

CHRPE, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium; GI, gastrointestinal.

^aRisks may be higher in Asian patients.

Κληρονομούμενος γαστρικός καρκίνος διάχυτου τύπου-Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC)

- Κλινικά κριτήρια:

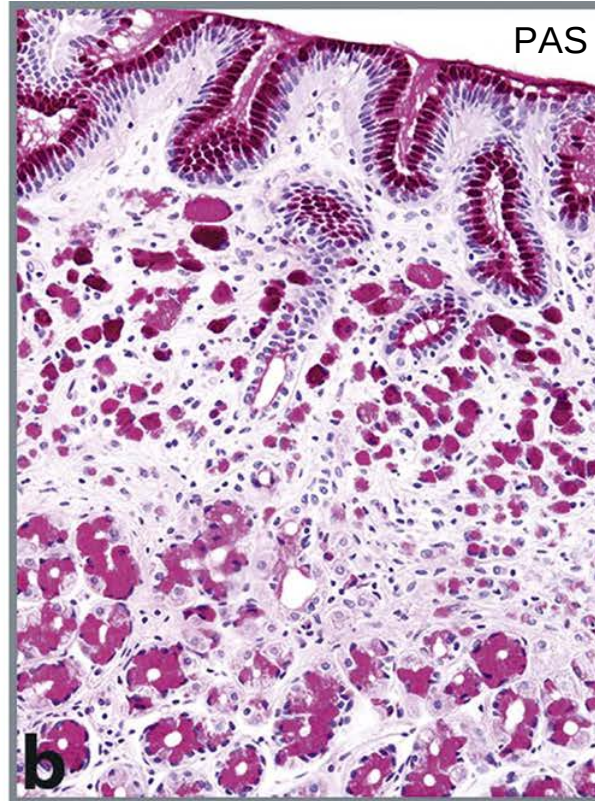
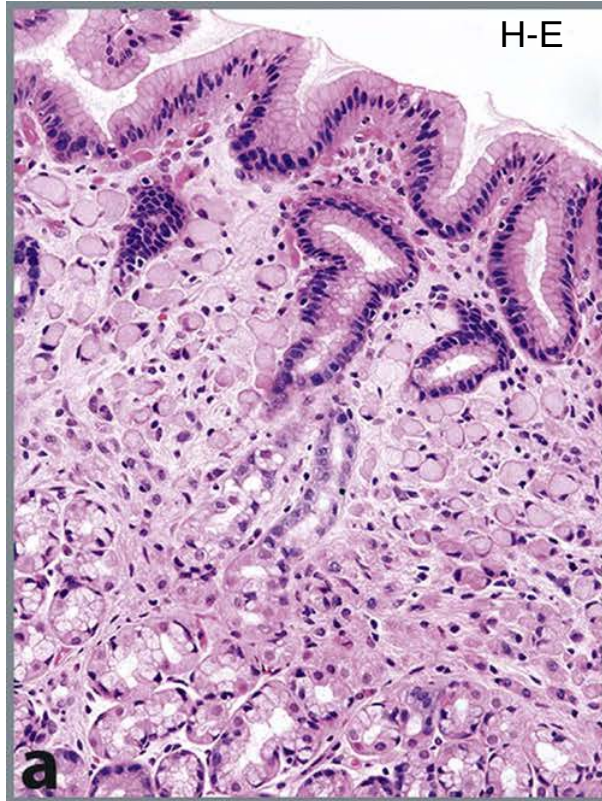
Ασθενής με διάγνωση γαστρικού καρκίνου διάχυτου τύπου πριν την ηλικία των 40 ή δύο ασθενείς στην οικογένεια με γαστρικό καρκίνο, ο ένας διάχυτου τύπου

- Ιστολογικά ευρήματα:

Διάχυτου τύπου γαστρικό καρκίνωμα ή αντίστοιχες δυσπλαστικές αλλοιώσεις (in situ signet ring καρκίνωμα, παζετοιδής διασπορά signet ring κυττάρων)

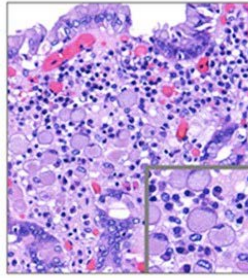
- Γενετική μετάλλαξη του γονιδίου CDH1

Ιστολογικά ευρήματα στα πλαίσια HDGC (1)

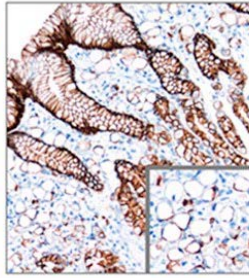


Ιστολογικά ευρήματα στα πλαίσια HDGC (2)

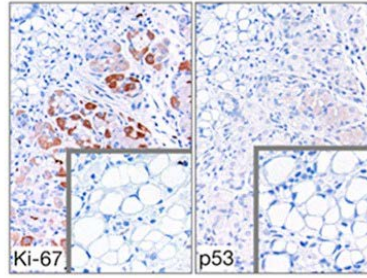
Ήπιος Φαινότυπος



"Indolent" phenotype
(n=6)



Abnormal



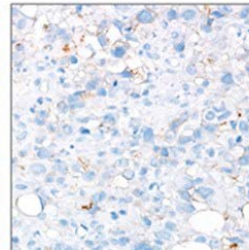
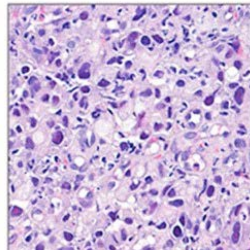
Low proliferation,
p53 "wild-type"

Morphology

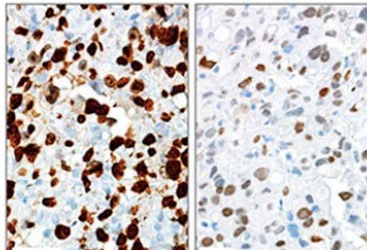
**E-cadherin
immunoreactivity**

**Proliferation index,
p53 expression**

(n=1)
"Aggressive" phenotype



Abnormal



High proliferation,
p53 overexpression

Επιθετικός φαινότυπος

Ιστολογικά ευρήματα στα πλαίσια HDGC (3)

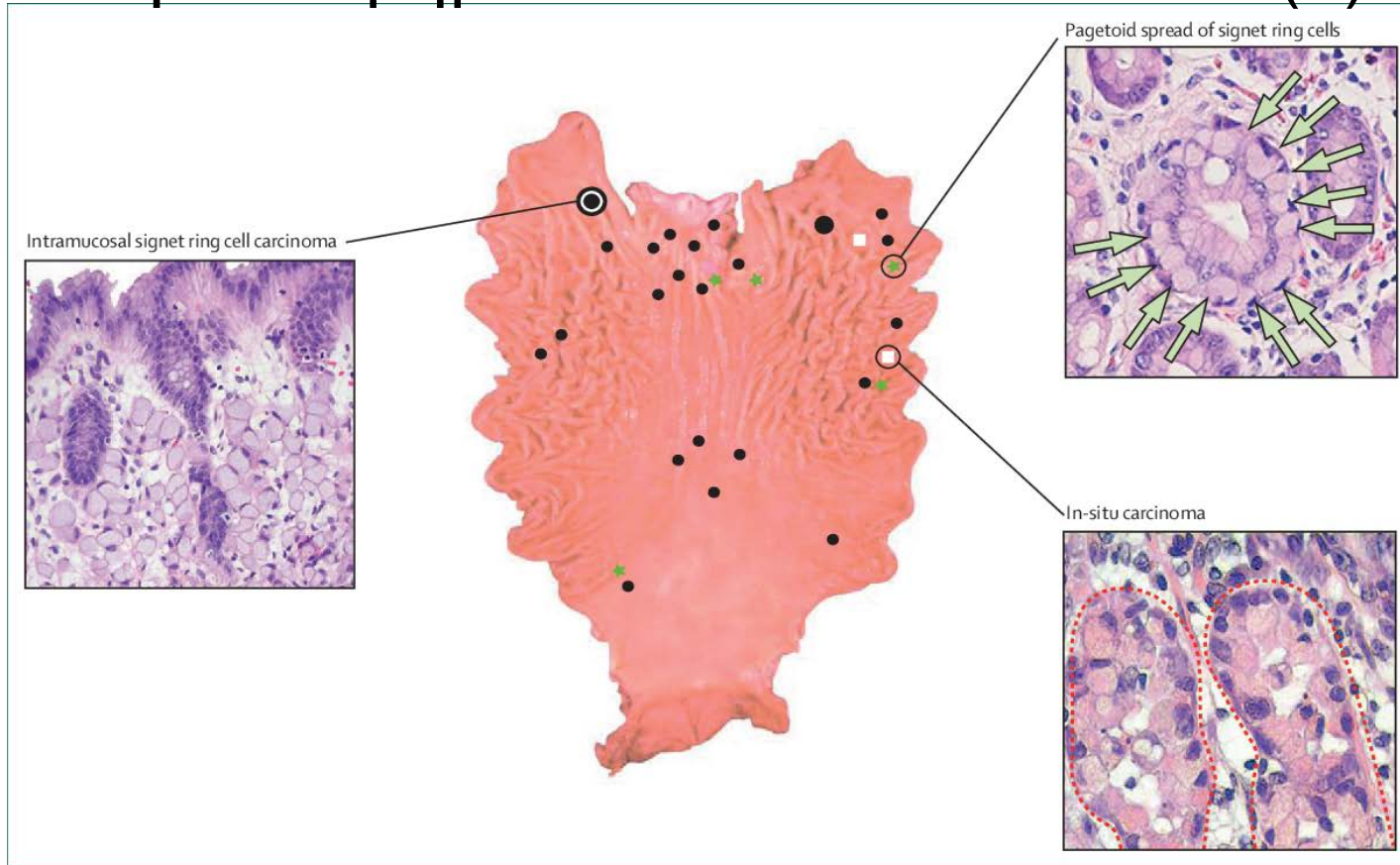
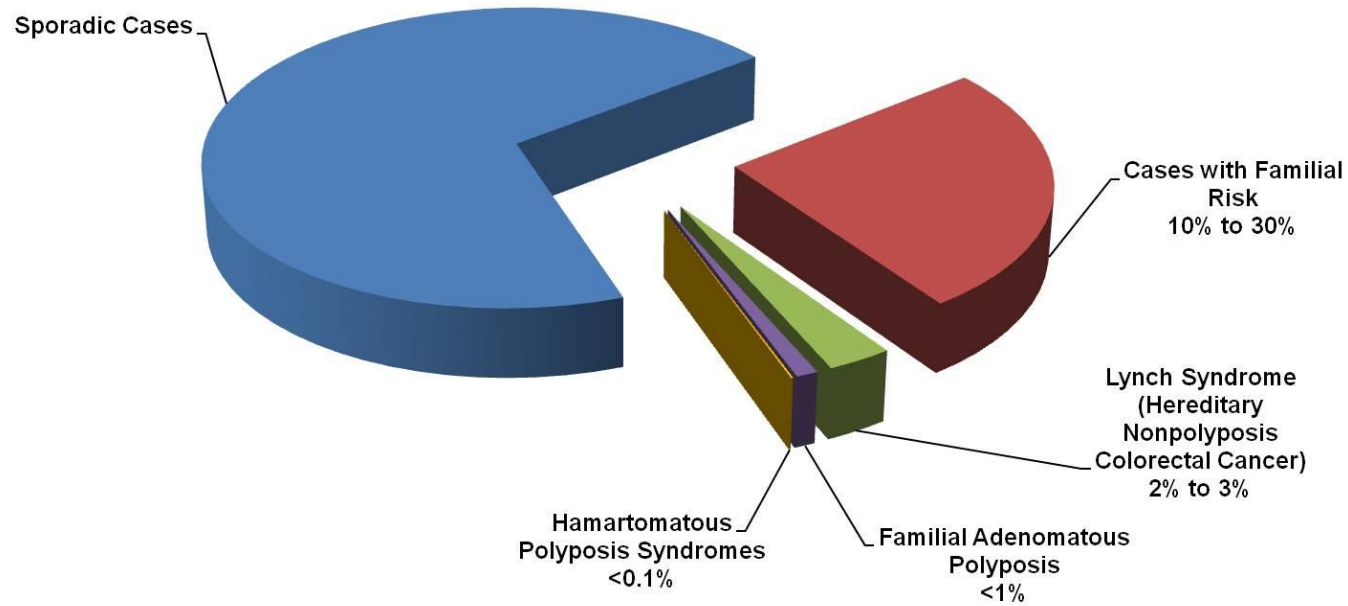


Figure 2: Macroscopic appearance of a prophylactic gastrectomy displaying lesions identified by histology

Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R., & Carneiro, F. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet. Oncology*, 16 2, e60-70 .

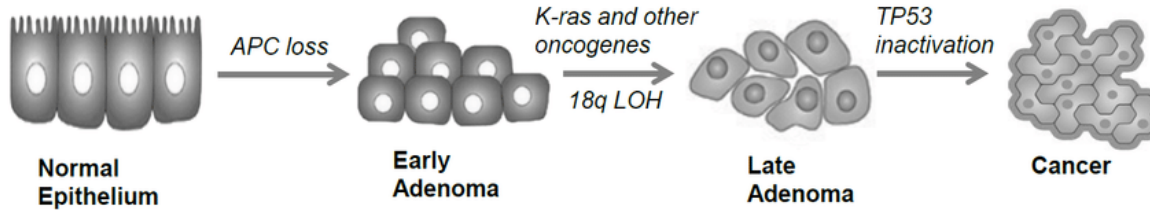
Κληρονομούμενος καρκίνος παχέος εντέρου

Colon Cancer Cases Arising in Various Family Risk Settings

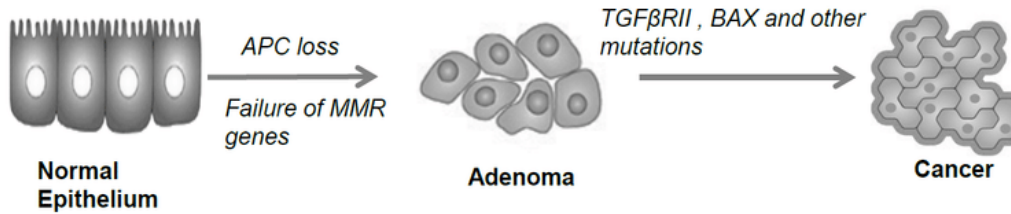


Μηχανισμοί καρκινογένεσης στο παχύ έντερο

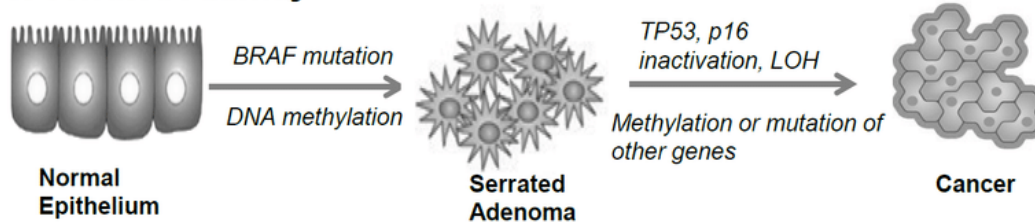
A. Chromosomal Instability (CIN) Pathway



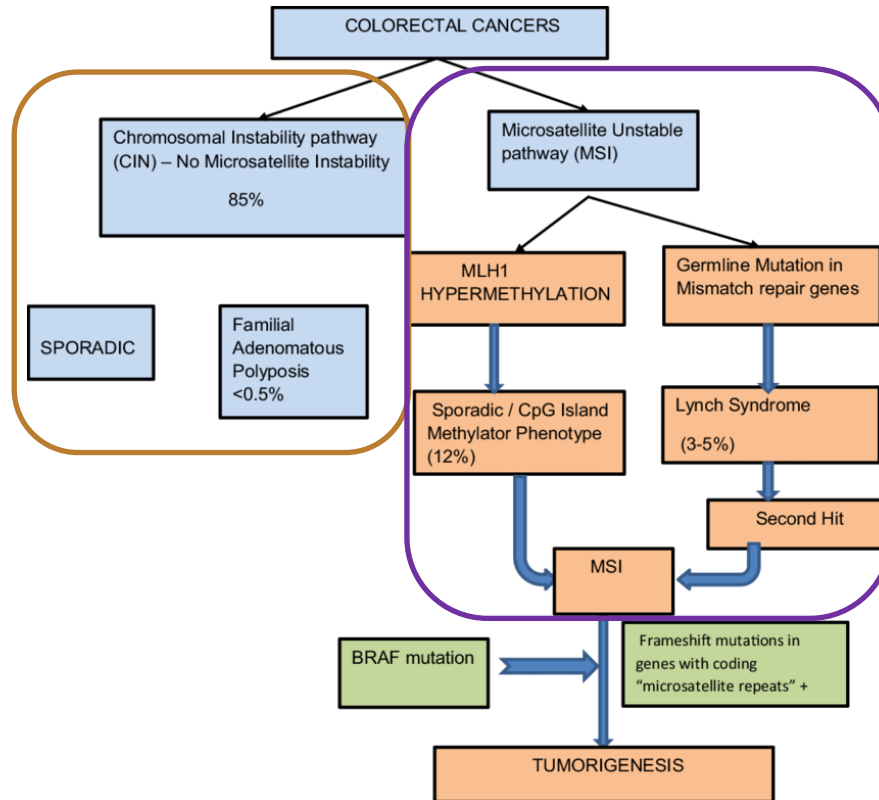
B. Microsatellite Instability (MSI) Pathway



C. Serrated Pathway



Σποραδικοί και κληρονομούμενοι καρκίνοι έχουν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς



Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

- Κλινικά κριτήρια:

Παρουσία >100 αδενωματωδών πολυπόδων στο παχύ έντερο ή παρουσία ενός αδενώματος σε νεαρούς ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό

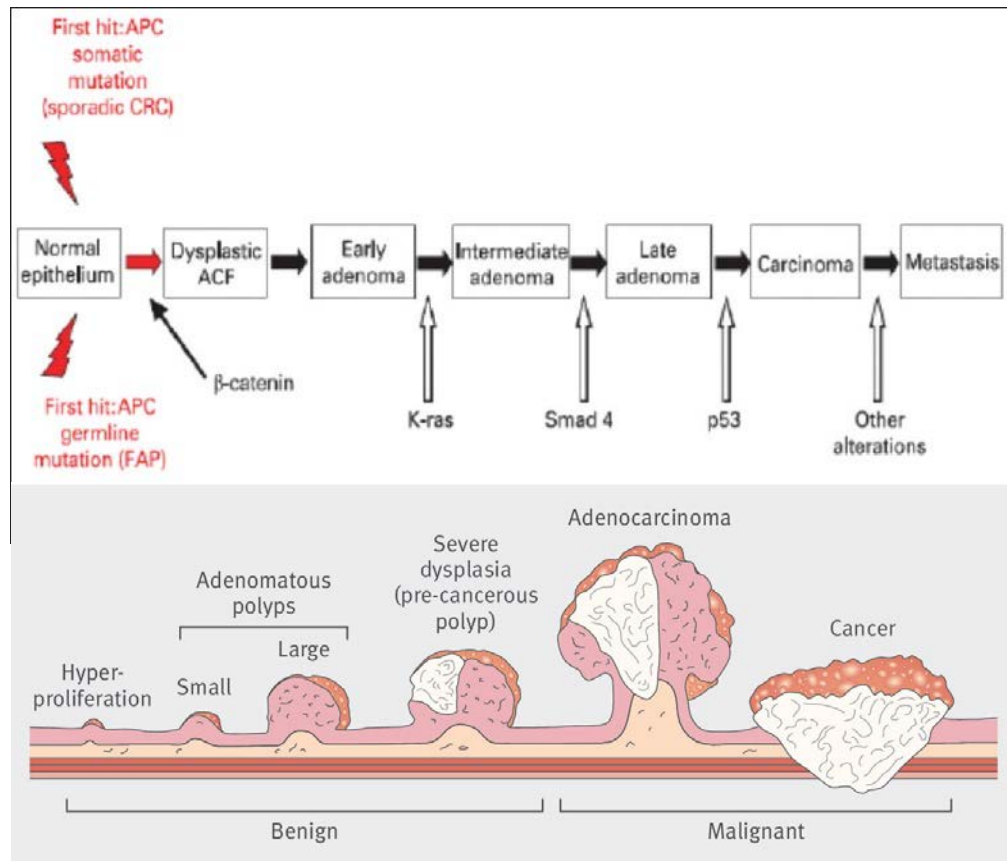
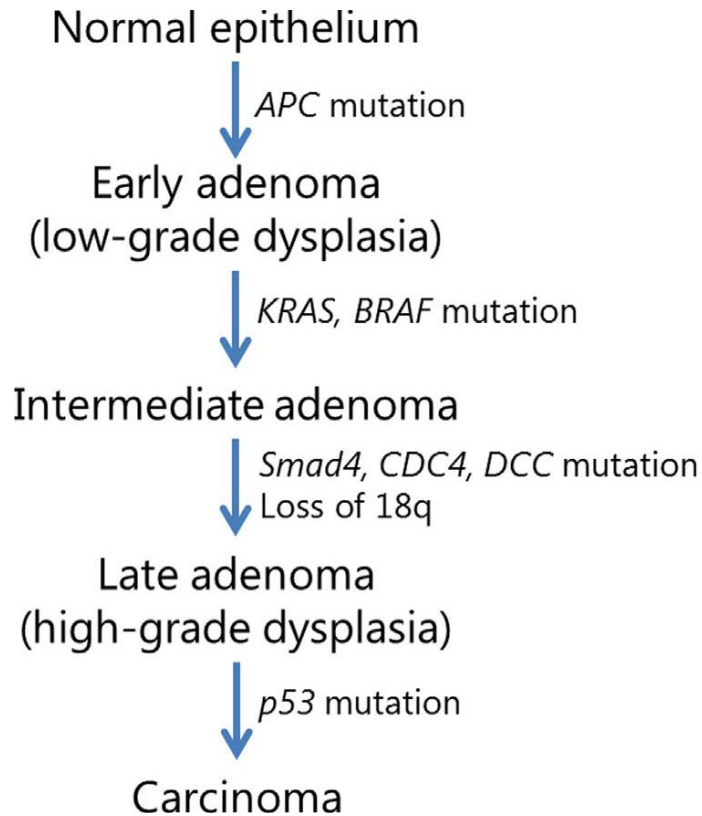
- Ιστολογική εικόνα:

Αδενώματα παχέος εντέρου με χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία

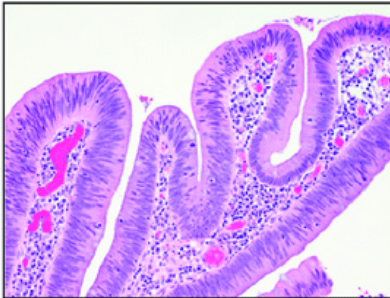
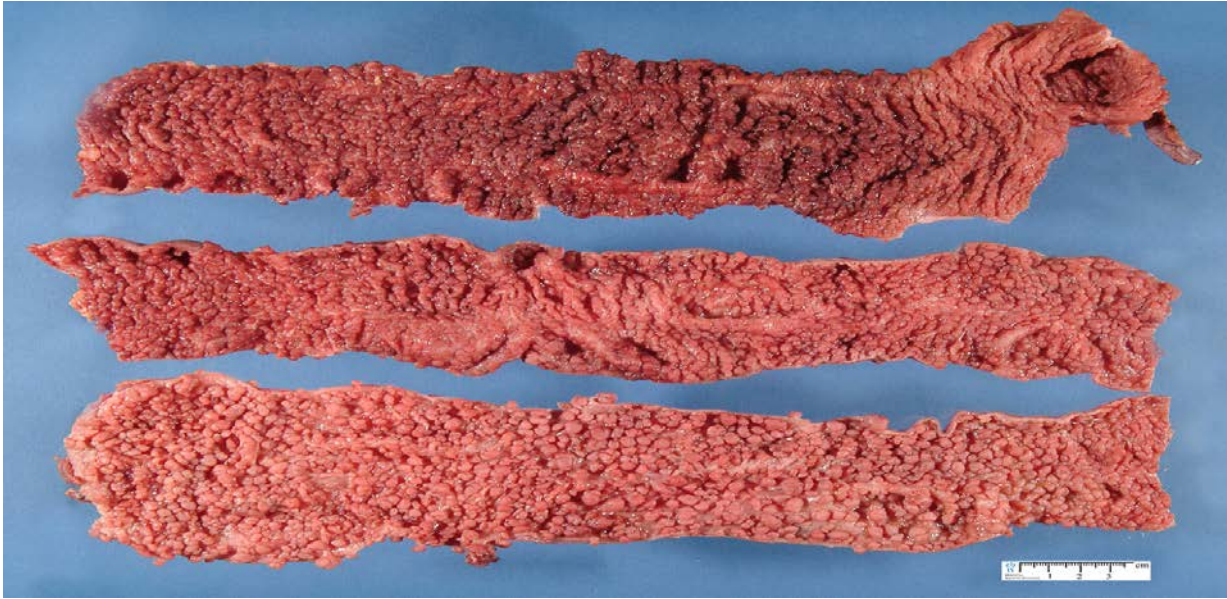
- Γενετική μετάλλαξη του γονιδίου APC

- 100% η πιθανότητα ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος ως την ηλικία των 45 ετών αν δεν προηγηθεί προφυλακτική κολεκτομή

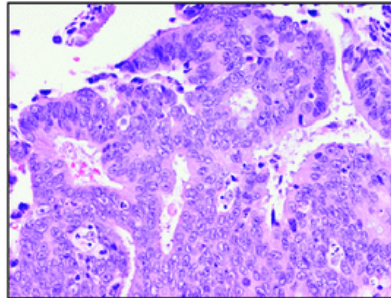
Παρόμοιος μηχανισμός καρκινογένεσης σε σποραδικού τύπου αδενοκαρκινώματα και FAP



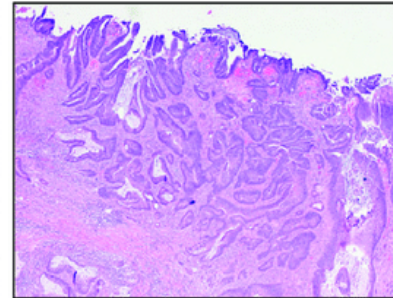
Ιστολογική εικόνα FAP



(b)



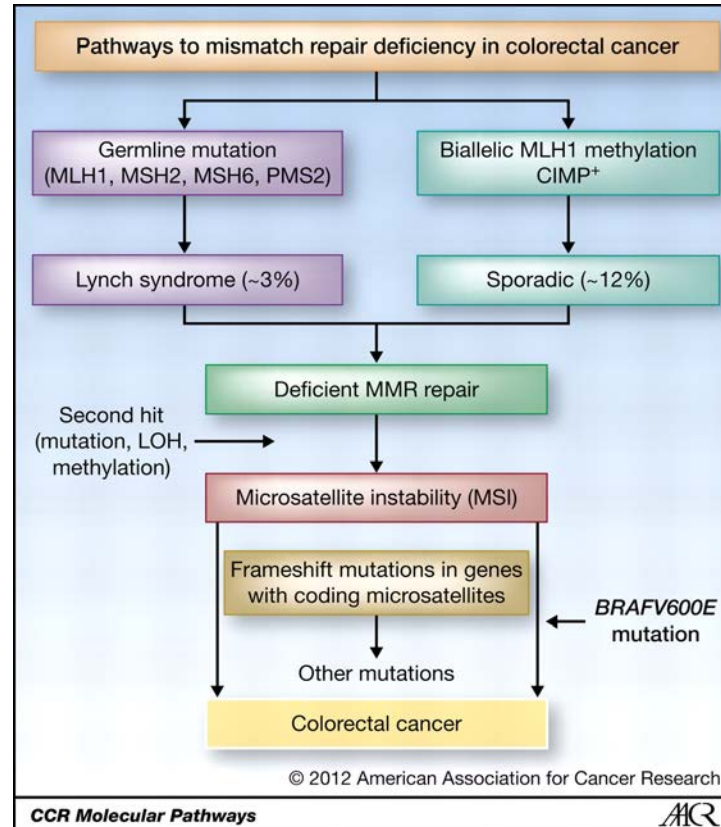
(c)



(d)

Rivenbark, A. G., and W. B. Coleman. "An Introduction to the Conspicuous and Distinguishing Characteristics of Neoplasms." (2014): 349-366.

Κληρονομούμενος καρκίνος παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια- σύνδρομο Lynch

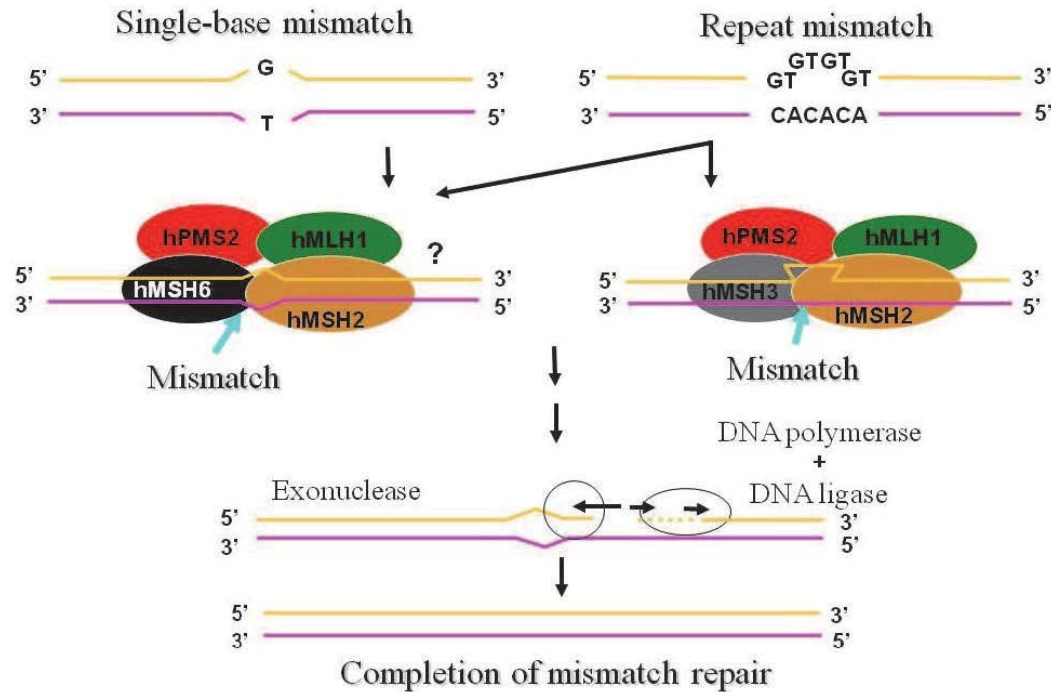


Sinicrope, Frank A., and Daniel J. Sargent. "Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications." *Clinical cancer research* 18.6 (2012): 1506-1512.

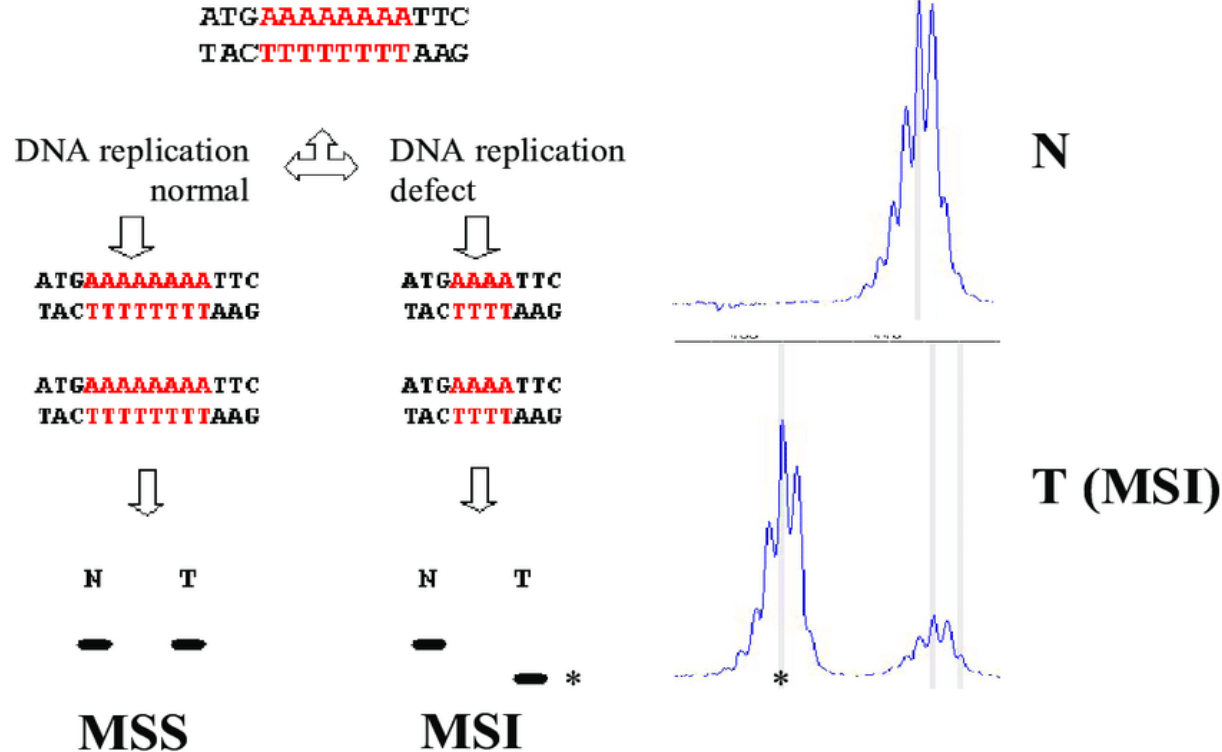
Σύνδρομο Lynch

- Η συχνότερη κληρονομούμενη μορφή καρκίνου του ΓΕΣ με ηλικία εμφάνισης τα 41-54 έτη
- Κλινικά κριτήρια (Revised Bethesda):
 - ηλικία διάγνωσης <50
 - καρκίνωμα με ιστολογία συμβατή με MSI-H σε ηλικία <60
 - σύγχρονα ή μετάχρονα καρκινώματα άλλων οργάνων συμβατά με σύνδρομο Lynch
- Ιστολογικά κριτήρια:
 - Συχνότερη εντόπιση στο δεξιό κόλον
 - Βλεννώδεις/μυελοειδές ή χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα με ικανού βαθμού φλεγμονώδη διήθηση
- Γενετικές μεταλλάξεις σε MMR γονίδια ή του γονιδίου EPCAM

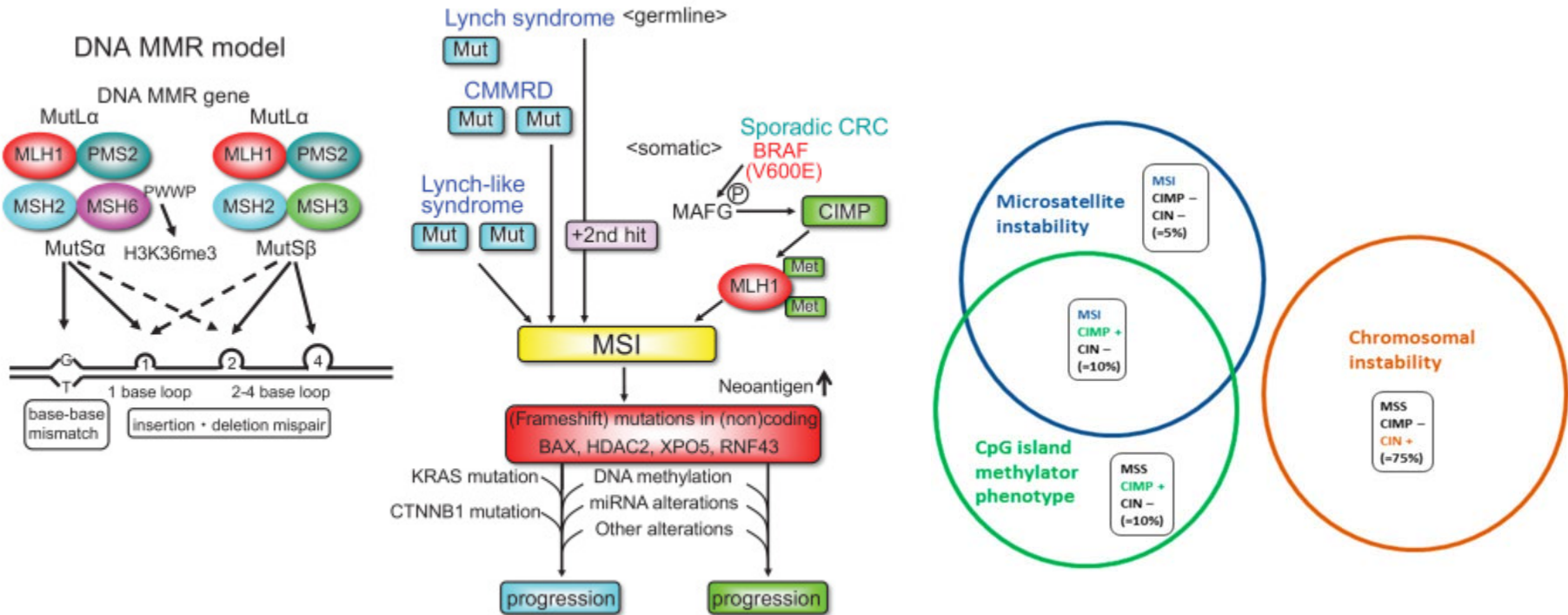
Το σύνδρομο Lynch οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA



Η ελαττωματική επιδιόρθωση του DNA προκαλεί μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability-MSI)



Οι περισσότεροι MSI καρκίνοι δε σχετίζονται με σύνδρομο Lynch

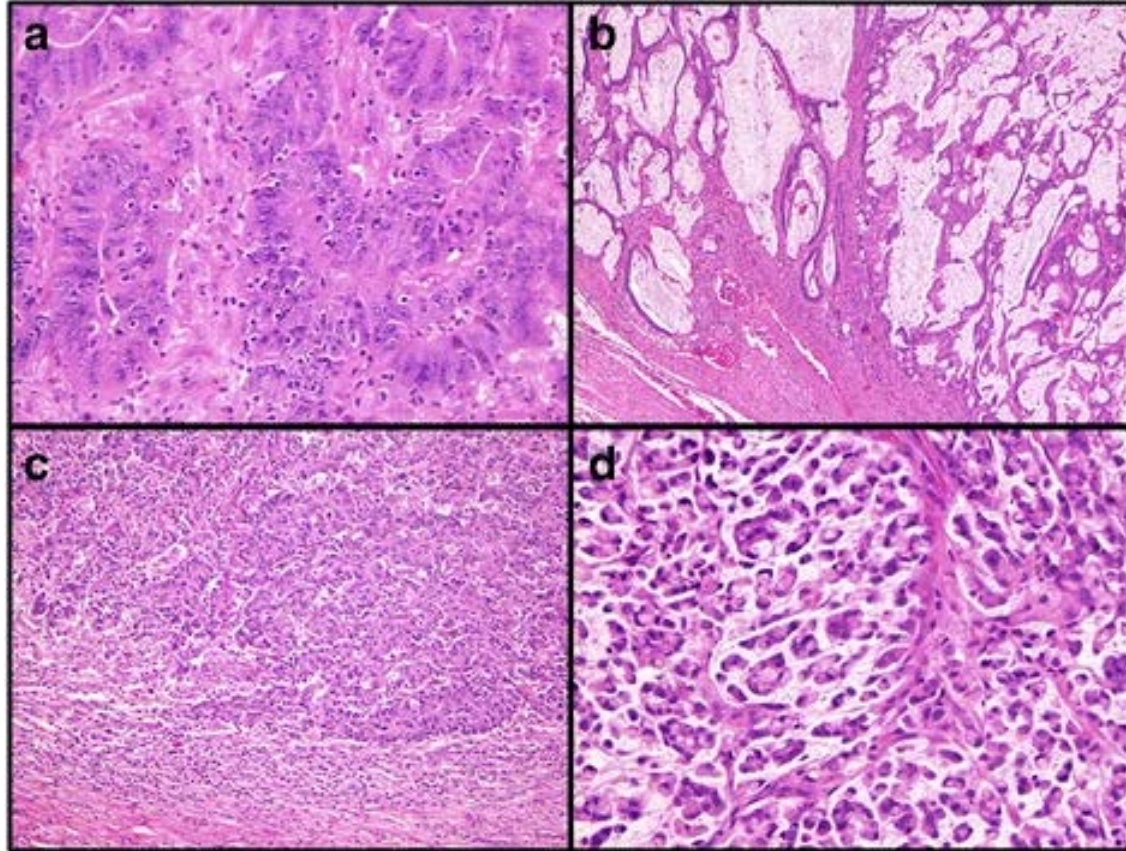


Imai, Kohzoh & Yamamoto, Hiroyuki. (2008). Carcinogenesis and microsatellite instability: The interrelationship between genetics and epigenetics.

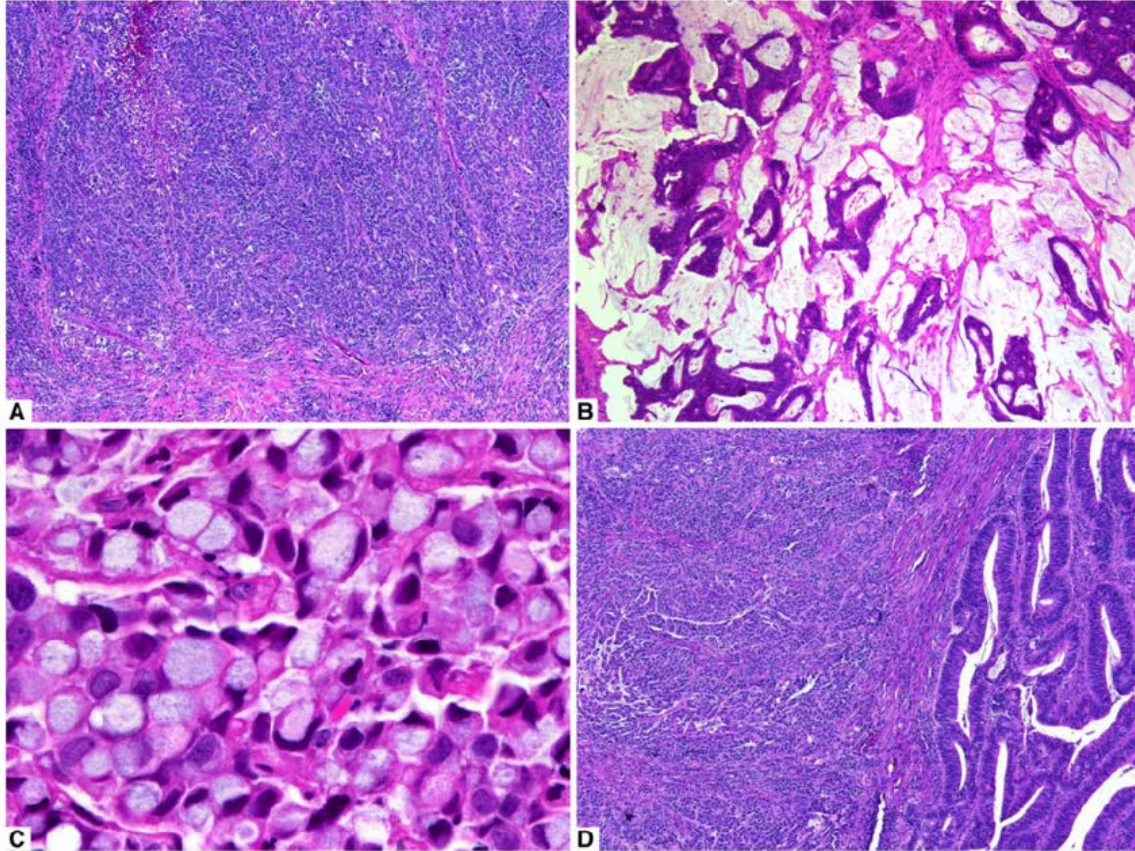
Carcinogenesis. 29. 673-80

Evrard, Camille, et al. "Microsatellite Instability: Diagnosis, Heterogeneity, Discordance, and Clinical Impact in Colorectal Cancer." *Cancers* 11.10 (2019): 1567.

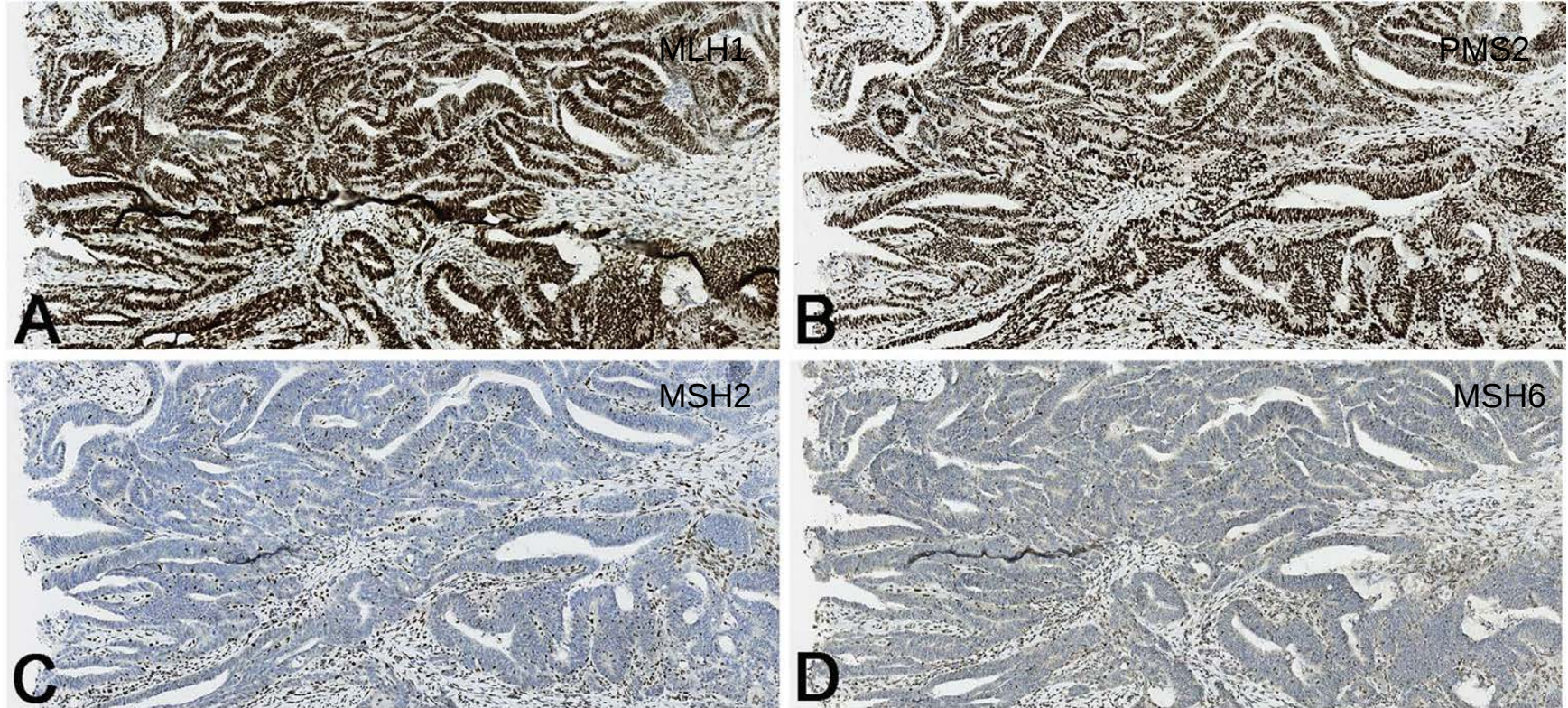
Ιστολογικά ευρήματα συμβατά με σύνδρομο Lynch (1)



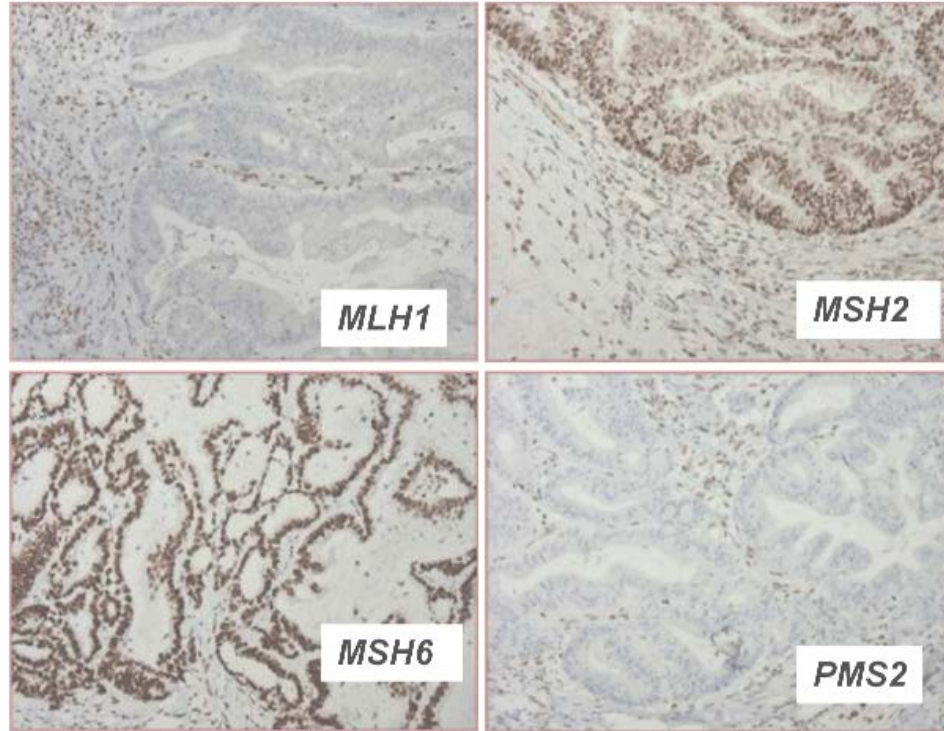
Ιστολογικά ευρήματα συμβατά με σύνδρομο Lynch (2)



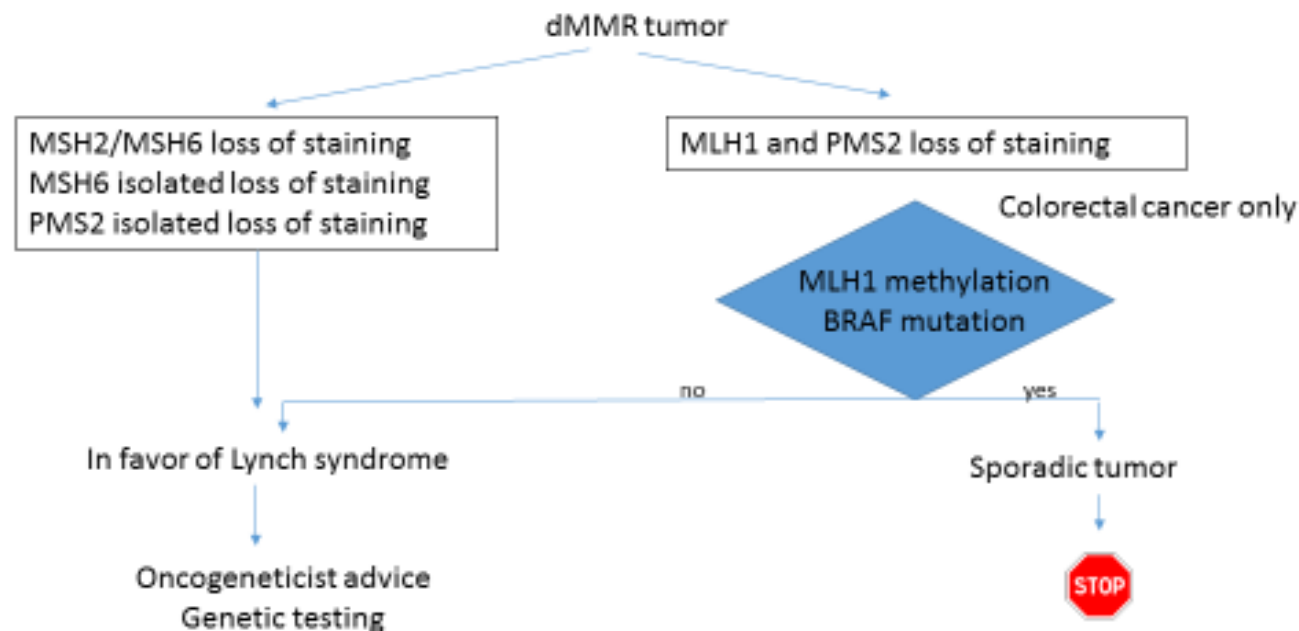
Σύνδρομο Lynch με απώλεια έκφρασης MSH2/MSH6



Σύνδρομο Lynch με απώλεια έκφρασης MLH1/PMS2



Πότε χρειάζεται γενετικό τεστ για τη διάγνωση συνδρόμου Lynch;



Σύνδρομα αμαρτωματώδων πολυπόδων

	Genes	Hallmark features	Cancer by site	Approx. mutation detection rate (%)
Juvenile polyposis syndrome	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	Multiple GI-polyps, epistaxis,* telangiectasia*	Colon, rectum and stomach	60% [2]
PTEN-hamartoma syndrome: Cowden Syndrome	<i>PTEN</i>	Lhermitte-Duclos disease, trichilemmoma, skin hamartoma, macrocephaly,	Breast, thyroid, uterus, colon	Up to 80% [6]
PTEN-hamartoma syndrome: Bannayan-Riley-Ruvalcaba	<i>PTEN</i>	Macrocephaly, lipomatosis, pigmented macules of the glans penis	As above	60% [7]
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11 (LKB1)</i>	Mucocutaneous melanosis and polyposis of the GI-tract	Colon, stomach, breast, pancreas (cervix, ovarian)	80%-94% [8]
Hereditary mixed polyposis syndrome	<i>(BMPR1A, GREM1)</i>	Atypical polyposis with juvenile polyps, adenomas, hyperplastic and inflammatory	Colon and rectum	Unknown

*In *SMAD4* mutation carriers.

Σύνδρομο Peutz-Jeghers

Κλινικά κριτήρια:

- 3 τουλάχιστον αμαρτωματώδεις πολύποδες
- 1 αμαρτωματώδης πολύποδας με θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Μελαγχρωματικές βλατίδες στο δέρμα ή στους βλεννογόνους

Ιστολογικά ευρήματα:

- Αμαρτωματώδεις πολύποδες με λαχνωτή διαμόρφωση και υπερπλασία των λείων μυικών ινών σε όλο το ΓΕΣ

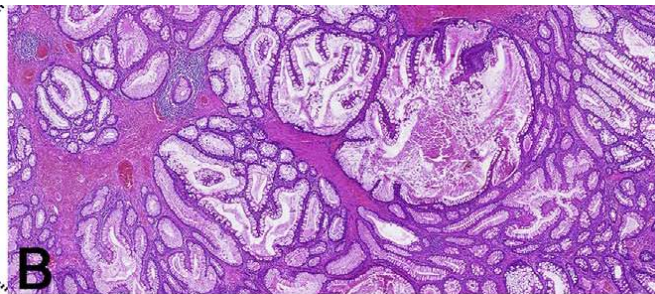
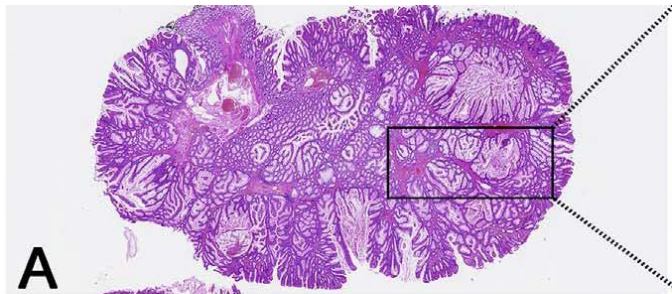
Γενετικός έλεγχος: Απαραίτητη για τη διάγνωση η παρουσία γενετικής μετάλλαξης στο γονίδιο LKB1/STK11

Αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου στομάχου, παχέος εντέρου και παγκρέατος

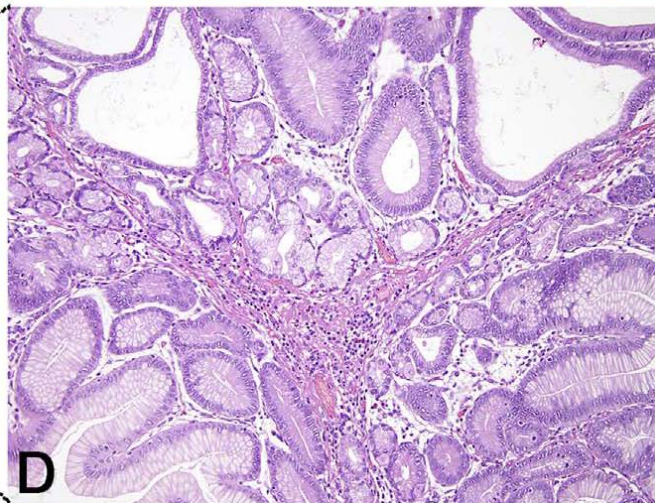
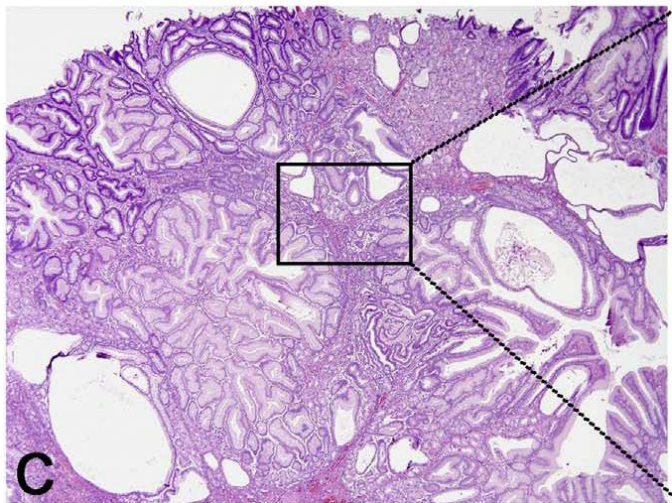
Κλινική εικόνα συνδρόμου Peutz- Jeghers



Ιστολογική εικόνα συνδρόμου Peutz-Jeghers



Πολύποδας παχέος εντέρου



Πολύποδας στομάχου

Συμπεράσματα

- Η αναγνώριση των κληρονομούμενων νεοπλασμάτων του ΓΕΣ είναι μείζονος σημασίας τόσο για τους ασθενείς όσο και για τις οικογένειές τους
- Ο παθολογοανατόμος αξιοποιεί τις πληροφορίες από το ιστορικό του ασθενούς και αναγνωρίζει τα πιθανά κληρονομούμενα σύνδρομα
- Ο παθολογοανατόμος είναι υπεύθυνος για ένα πρώτο έλεγχο, τα αποτελέσματα του οποίου θα καθορίσουν αν χρειάζεται περαιτέρω γενετικός έλεγχος και θα καθοδηγήσουν τη γενετική συμβουλευτική
- Η αντιμετώπιση ασθενών με κληρονομούμενα νεοπλάσματα απαιτεί την αгаστή συνεργασία πολλών ειδικοτήτων στα πλαίσια εξειδικευμένων ογκολογικών συμβουλίων

Ευχαριστώ πολύ!

