

# Genetika hereditárnych nádorov GIT-u

Východoslovenský biooptický seminár

6. a 7. júna 2019, Košice, Golden Royal Hotel

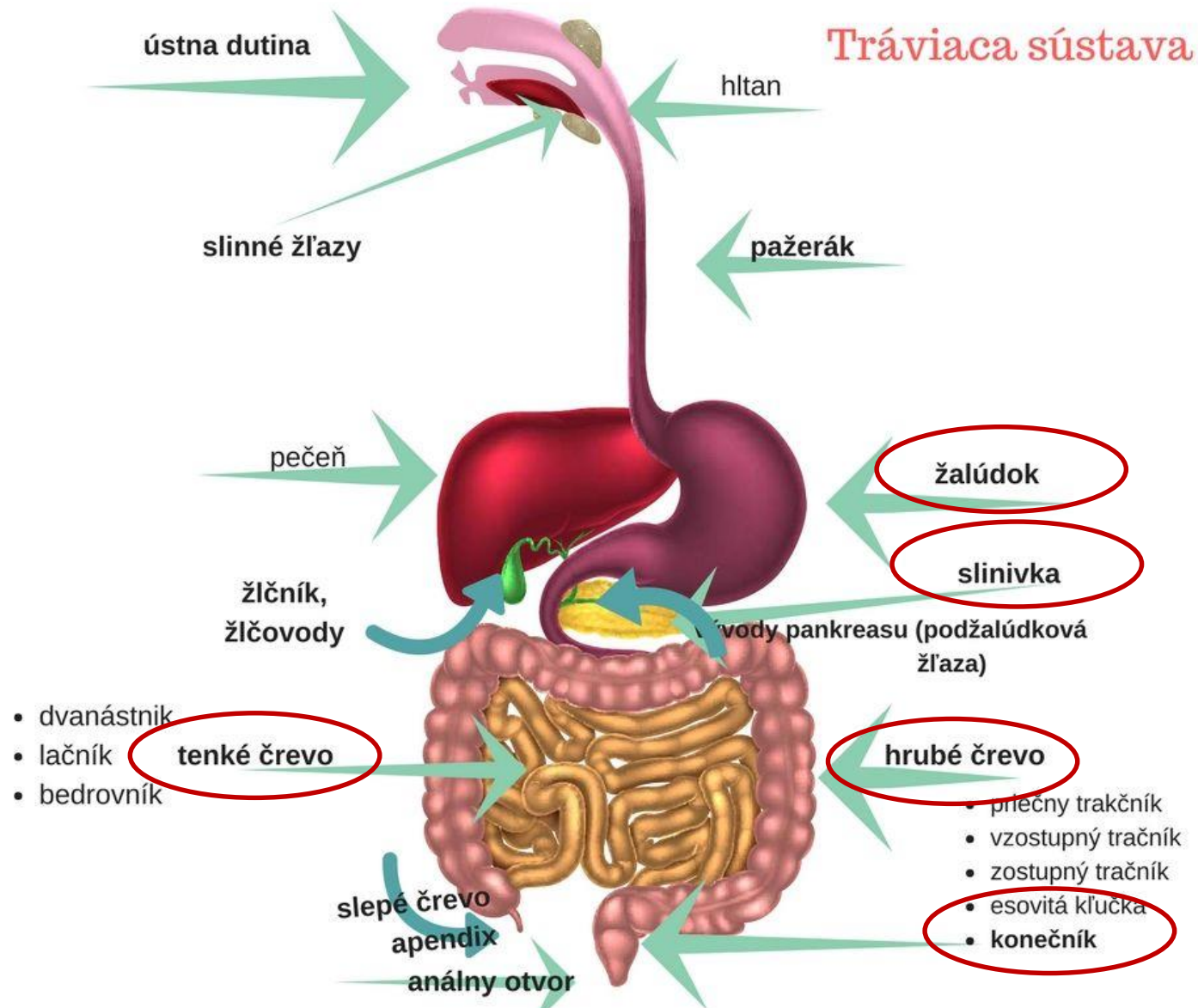
Peter Vasovčák

Laboratórium lekárskej genetiky

Progenet, s.r.o., Bratislava



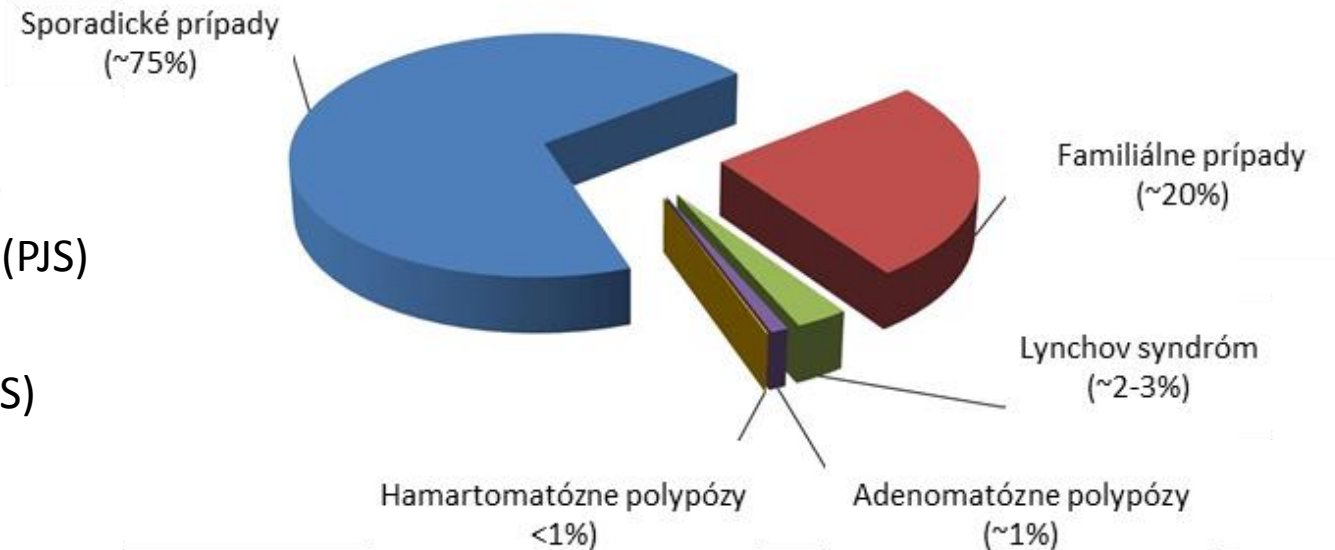
# Hereditárne nádory tráviaceho traktu (TT)



# Hereditárne nádory TT

- ~ 10% nádorov vzniká v dôsledku zárodočnej mutácie v niektorom z nádor predispozičných génoch
- kolorektálne karcinómy (C18-21) predstavujú najpočetnejšiu skupinu (2/3) spomedzi nádorov TT

- ~75% sporadické
- ~15-20% s rodinnou záťažou/familiárne
- ~3-5% hereditárne
  - Lynchov syndróm
  - FAP, AFAP, MAP
  - Juvenilný polypózny syndróm (JPS)
  - Peutz-Jeghers polypózny syndróm (PJS)
  - Cowdenovej syndróm (CS)
  - „Serrated“ polypózny syndróm (SPS)



# Hereditárne nádory TT s predispozíciou k KRK

## ❖ nepolypózne syndrómy

- Lynchov syndróm (LS)

## ❖ polypózne syndrómy

- Familiárna adenomatózna polypóza (FAP)  
- atenuovaná FAP (AFAP)
- MutYh asociovaná polypóza (MAP)
- Peutz-Jeghersov syndróm (PJS)
- Juvenilný polypózny syndróm (JPS)
- Cowdenovej syndróm (CS)
- „Serrated“ polypózny syndróm (SPS)

# Lynchov syndróm (LS)

## Charakteristika LS

- autozómovo dominantná dedičnosť
- odhadovaná frekvencia 1/500-1000
- 90% penetrancia (skorý nástup ochorenia, Ø 44 r. vs. >50 r. sporadický KRK)
- ↑ predispozícia k rôznym nádorom (LS asociované nádory\*)
- riziko vzniku nádoru do 70 r.: KRK - 80%, endometrium - 70%, žalúdok - 13%, vaječníky - 10%
- ~ 2 - 5% všetkých KRK (nádory s mikrosatelitovou nestabilitou – MSI, ↑ TMB)
- ~ 60% nádorov – proximálnych/pravostranných
- ↑ výskyt synchronných/metachrónnych nádorov, (polypy <30)
- zárodočné mutácie *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM*

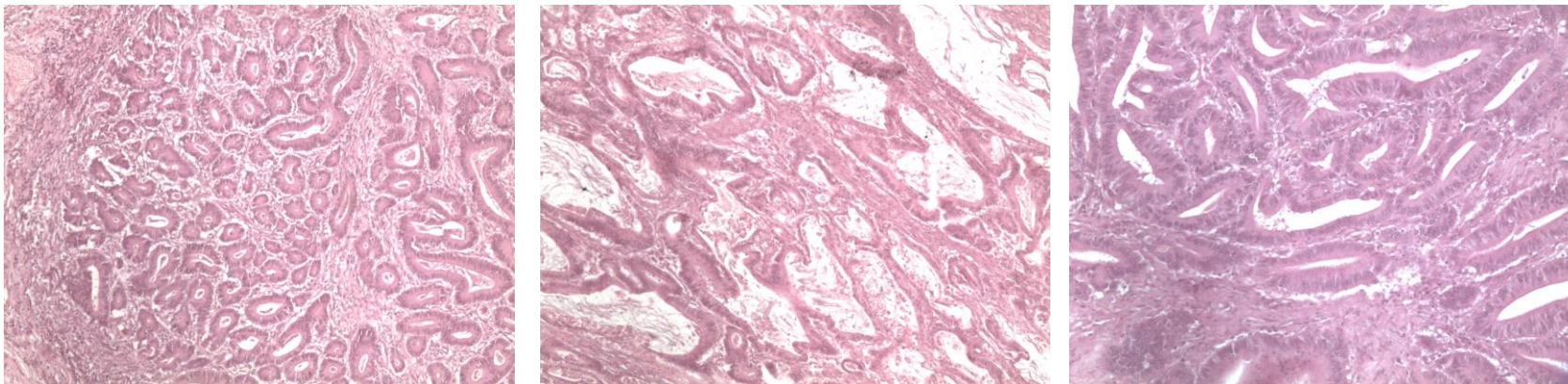
### \*Nádory asociované s LS:

kolorektálny karcinóm (KRK), endometriálny karcinóm, žalúdok, vaječníky, tenké črevo, močovod/obličková panvička, mozog, hepatobiliárny trakt, pankreas a koža - sebaceózne adenómy.

# Lynchov syndróm (LS)

## Charakteristika LS asociovaných karcinómov

- mikrosatelitová nestabilita (hlavne kolorektálne karcinómy a karcinómy maternice)
- ❖ KRK s MSI-H histológiou:
  - ✓ prítomnosť tumor infiltrujúcich lymfocytov (TIL)
  - ✓ zápalová reakcia pripomínajúca Crohnovu chorobu
  - ✓ mucinózna diferenciácia/medulárny rast
  - ✓ karcinóm z prstencových bb. (signet ring cells)



# Lynchov syndróm (LS)

## Klinické diagnostické kritéria LS

**Amsterdamské kritéria I/II:** striktné-nízka citlivosť

- Amsterdamské kritéria II - zachytených len 40% pacientov s HNPCC

**Revidované kritéria z Bethesdy:** výber rodín pre testovanie MSI al. IHC (MMR gény)

- záchyt 50% pacientov s LS

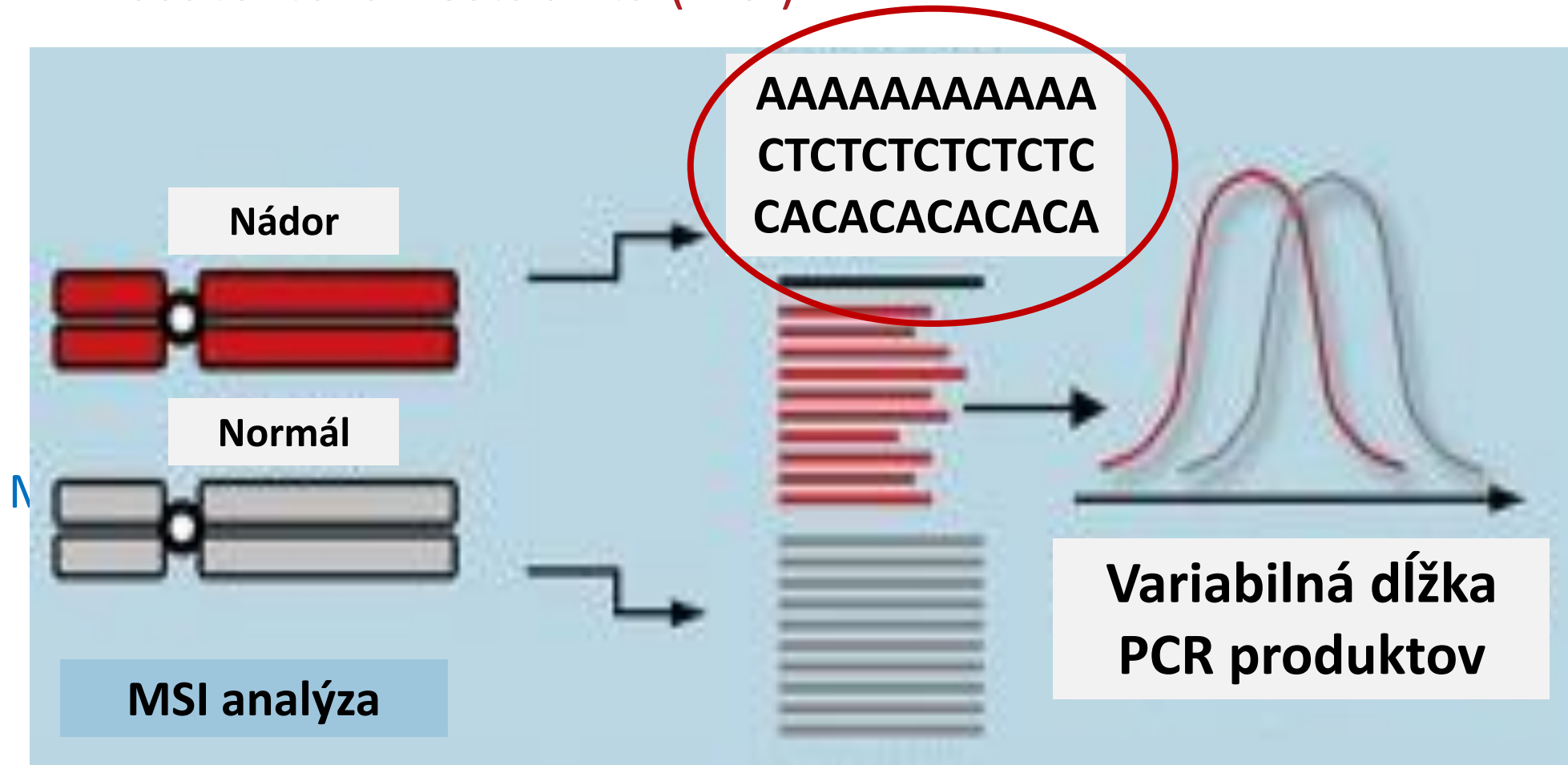
### Revidované Bethesda kritéria\*

- kolorektálny karcinóm diagnostikovaný u pacienta mladšieho ako 50 rokov
- prítomnosť synchronných alebo metachrónnych kolorektálnych, resp. iných nádorov asociovaných s LS, bez ohľadu na vek
- kolorektálny karcinóm s MSI-H histológiou, diagnostikovaný u pacienta mladšieho 60 rokov
- kolorektálny karcinóm diagnostikovaný u pacienta s rodinnou anamnézou LS asociovaným nádorovým ochorením diagnostikovaným pred 50 rokom života (v prípade výskytu viac ako jedného príbuzného s LS asociovaným nádorom analýza MSI bez ohľadu na vek)

\*Genetic/Familial High-Risk Assessment: (colorectal) NCCN v 1.2018

# Lynchov syndróm (LS)

## Mikrosatelitová nestabilita (MSI)





# Lynchov syndróm (LS)

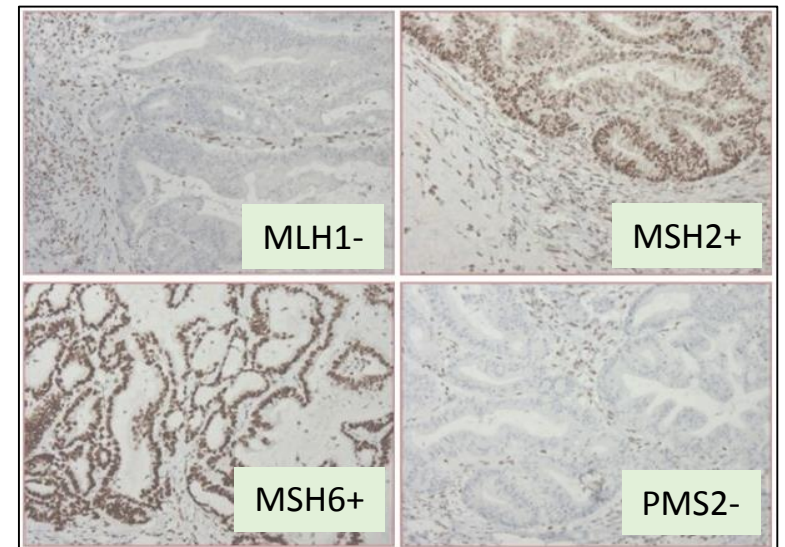
## Imunohistochemická analýza (IHC) MMR proteínov

- komplement/alternatíva k MSI
- stanovenie expresie MMR proteínov (MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2)
- porovnateľná senzitivita ale väčšia špecificita ako analýza MSI

### Strata expresie MMR proteínov

1. MLH1 a PMS2 → sporadický vs. susp. LS ???
  - a) metMLH1 (~70% mutBRAF (V600E)) = sporadický KRK
  - b) bez metMLH1 a wtBRAF = **susp. LS**
2. MSH2 a MSH6 = **susp. LS**
3. izolovaná strata PMS2 al. MSH6 = **susp. LS**

- ~ 5-10% IHC/MSI - falošne negatívnych (pri klin. susp. na LS – genet. analýza)
- IHC v adenómoch – 70-80% senzitivita
- MSI/IHC v polypoch – nereprezentatívna
- MSI/IHC v MTS – v prípade nedostupnosti primárneho nádoru



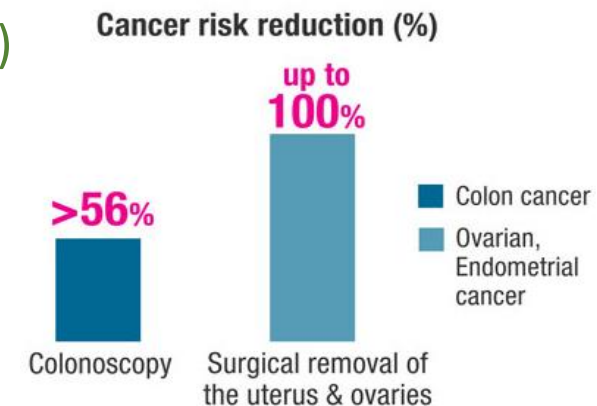
# Lynchov syndróm (LS)

## Diagnostika a manažment

- skríning – MSI/IHC (ak MSI-high/strata expresie MMR → analýza met.*MLH1/BRAF* (V600E))
  - každý primárny kolorektálny karcinóm, bez ohľadu na vek\*
  - každý primárny endometriálny karcinóm, bez ohľadu na vek\*
  - mnohé ďalšie solídne tumory – najmä v prípade mts. ochorenia
- ❖ definitívna diagnóza LS: analýza zárodočných mutácií MMR-génu/génov
  - vzácne: delécia génu *EPCAM* (inaktivácia *MSH2*) alebo konštitučná metylácia promótoru *MLH1*

### ➤ základný manažment prispôsobený podľa osobnej (OA) a rodinnej anamnézy (RA)

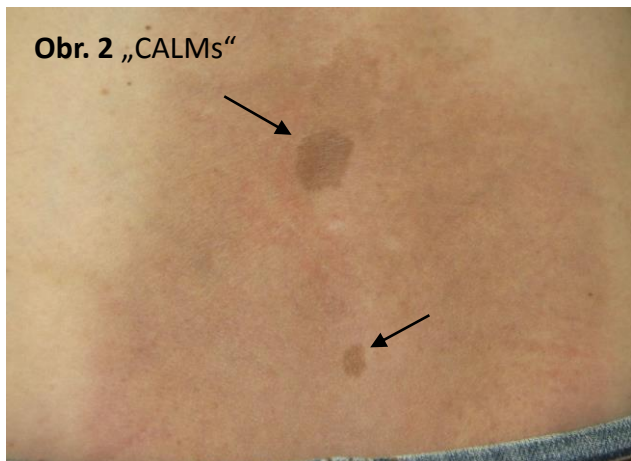
- základ: skríning kolorektálneho, endometriálneho a ovariálneho karcinómu
- u žien možnosť preventívnej hysterektómie a adnexektómie
  - dôležité správne načasovanie! (genotyp, RA, preferencia pacientky...)
- muži: skríning karcinómu prostaty



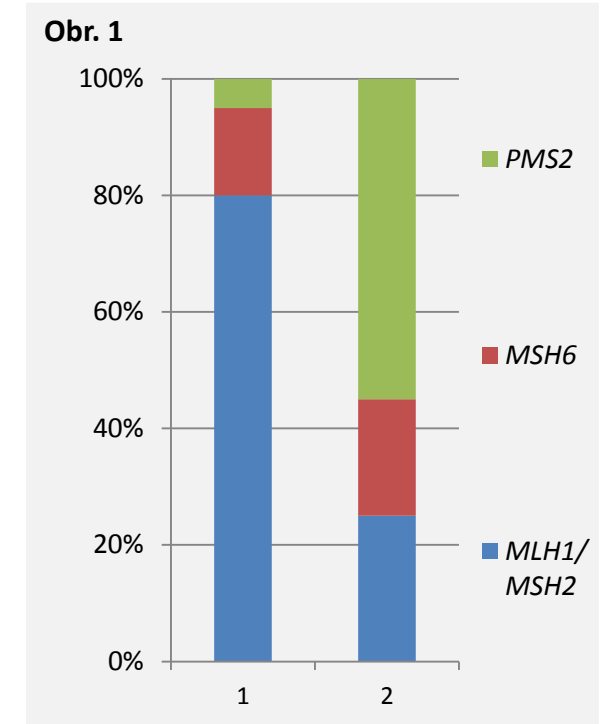
# Constitutional Mismatch Repair Deficiency

## CMMR-D syndróm

- bialelické zárodočné mutácie MMR génov (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)
  - autozómovo recesívna dedičnosť
  - nádory v detskom veku (takmer 100% mortalita do 35 r.)
    - hematologické malignity a nádory mozgu do 10 r. (ø vek manifestácie 4 r.)  
bialelické mutácie *MLH1*, *MSH2*
    - kolorektálne karcinómy do 16 r. (ø vek manifestácie 10 r.)  
bialelické mutácie *MSH6*, *PMS2*
  - benígne symptómy - škvrny „café-au-lait“ (CALMs)



**Obr. 2** škvrny „café-au-lait“ (CALMs)  
Hyper/hypo-pigmentácia u ~60% CMMR-D

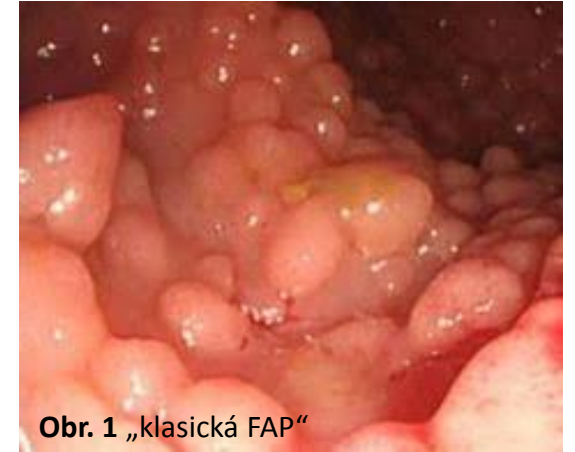


**Obr. 1** Percento heterozygotných a bialelických *MLH1/MSH2*, *MSH6* a *PMS2* mutácií zodpovedných za Lynchov, resp. CMMR-D syndróm.  
1 – Lynchov syndróm  
2 – CMMR-D

# Familiárna adenomatózna polypóza (FAP)

## Charakteristika FAP

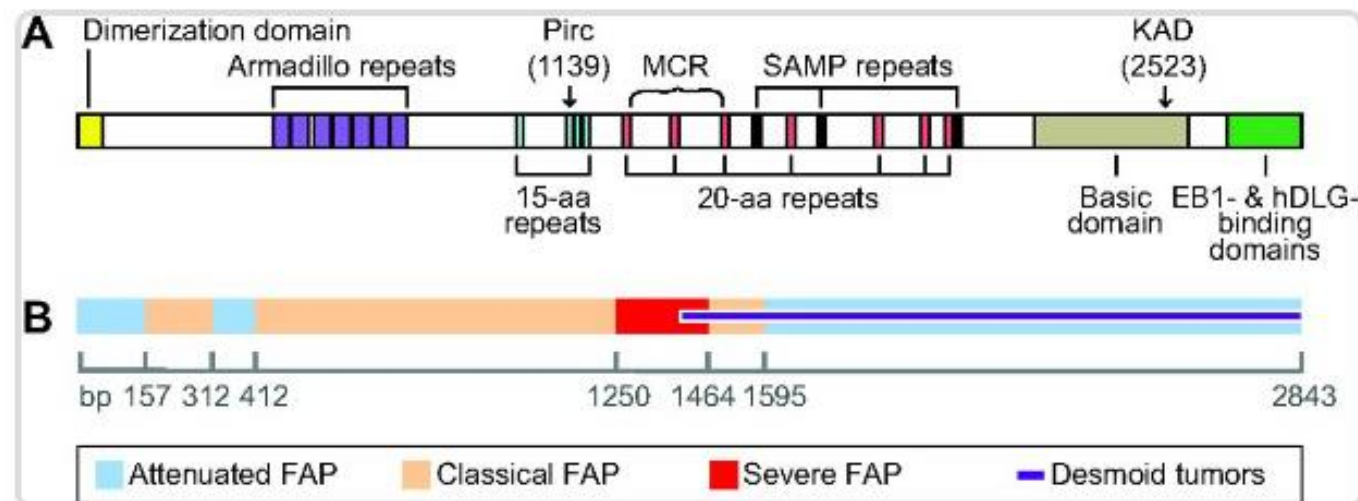
- autozómovo dominantná dedičnosť
- frekvencia 1/10 000
- ~ 100% penetrancia (do 50 r.)
- > 100 až tisíce polypov-adenómov („klasická FAP“, Obr. 1)  
(hrubé črevo > duodenum > žalúdok)
- 95% pacientov - polypy do 35 r., 7% pacientov – vznik KRK do 21 r.
- iné nádory/symptómy (dezmoidy, osteómy, štítna žľaza, mozog, tenké črevo, žalúdok, dentálne abnormality, lipómy, kongenitálna hypertrofia pigmentového epitelu sietnice (CHRPE))
- zárodočné mutácie génu *APC*



# Atenuovaná familiárna adenomatózna polypóza (AFAP)

## Charakteristika AFAP

- alelické ochorenie (zárodočné mutácie génu *APC*)
  - menší počet polypov (<100)
  - neskorší nástup ochorenia (okolo 50 r.)
  - neúplná penetrancia ochorenia (riziko vzniku KRK ~ 70%)
  - AFAP je asociovaná s mutáciami v 5' a 3' oblastiach génu *APC*
- ❖ poloha zárodočnej mutácie = korelácia genotypu/fenotypu

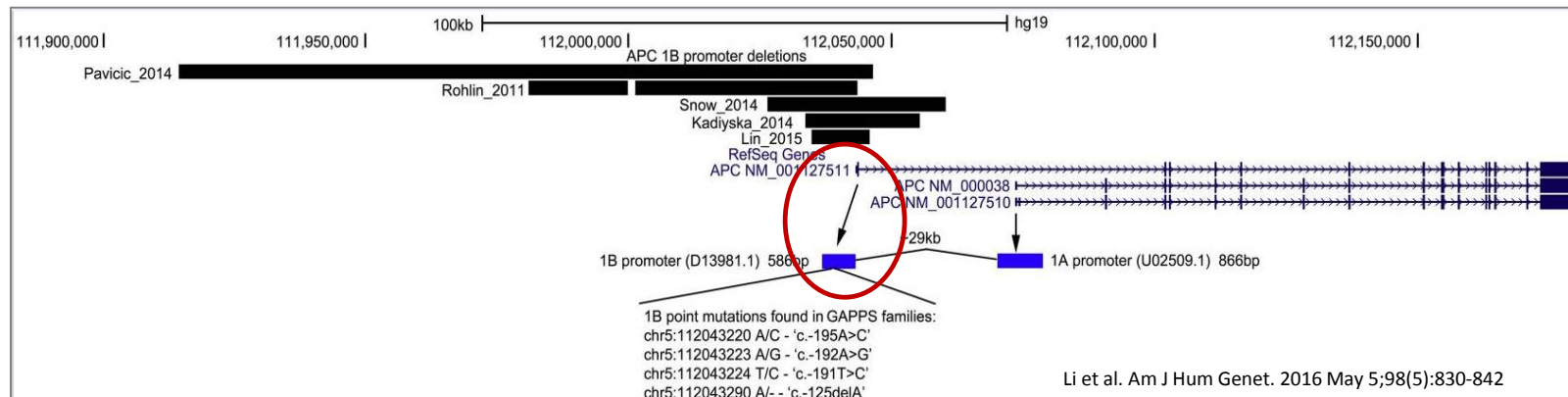


# Mutácie 1B promótoru génu *APC*

## GAPPS syndróm

(Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach)

- polypóza žalúdka (>100) a karcinóm žalúdka (fundus/proximálna časť žalúdka)
- GAPPS syndróm – bez polypózy hrubého čreva
- častá dysplázia polypov (na rozdiel do sporadických polypov)
- zárodočné mutácie v oblasti promótoru 1B génu *APC* (bodové mutácie)



- FGPs (fundic gland polyps):
  - sporadické FGPs (somatické mutácie génu *CTNNB1*: kodóny 32-37)
  - FAP asociované FGPs (zárodočné a somatické mutácie v géne *APC*)
  - GAPPS asociované FGPs (zárodočné a somatické mutácie v 1B promótoru *APC*)

# APC asociované polypózy (FAP, AFAP, GAPPS)

## Diagnostika a manažment

- pri podozrení na FAP, AFAP, GAPPS
  - ❖ diagnózu potvrdí genetická analýza génu *APC* (vrátane promótoru 1B)
- základný manažment prispôsobený podľa osobnej OA, RA a typu mutácie
  - základ: skríning kolorektálneho karcinómu, polypektómia, kolektómia
    - FAP = TPC/IPAA (total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis)
    - AFAP = TAC/IRA (total abdominal colectomy with ileorectal anastomosis)
  - gastroduodenoskopia (GAPPS – profylaktická gastrektómia)
  - skríning desmoidných nádorov/fibromatózy – USG brucha  
(mutácie *CTNNB1* (41 a 45 kodón) - sporadické desmoidy, diferenciálna dg. aj pre spindle cell nádory)
  - skríning extrakolických manifestácií (endokrinologické, neurologické, stomatologické vyšetrenie)

# *MutYh* asociovaná polypóza (MAP)

## Charakteristika MAP

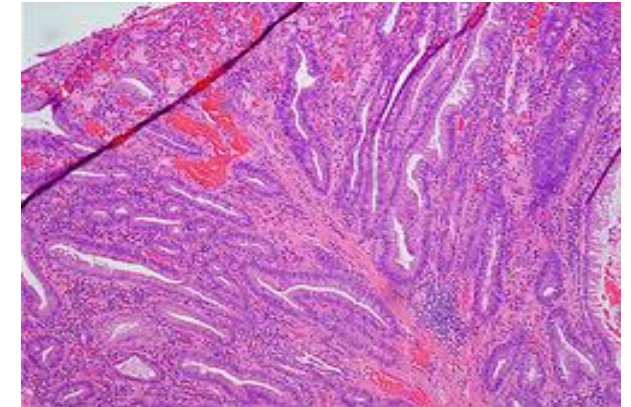
- autozómovo recesívna dedičnosť
  - frekvencia 1/100 000
  - ~ 100% penetrancia pre polypózu hr. čreva (do 50 r.), duodenum (17-25%)
  - <100 polypov (tubulárne a tubulovilózne adenómy)
  - riziko KRK (80-100%), heterozygoti (2-3%), medián veku v čase dg. KRK - 55 r., polypy - 20-50 r.
  - ↑ riziko polypózy horného GIT-u
  - ↑ riziko duodenálneho karcinómu (~ 4%)
  - zárodočné mutácie génu *MutYh*
- Indikácia k vyšetreniu génu *MutYh*:
- ✓ negatívna analýza génu *APC*
  - ✓ polypóza GIT-u („horizontálna“ dedičnosť)
- základný manažment rovnaký ako pri *APC* polypózach



# Hamartomatózne polypózy

## Peutz-Jeghersov syndróm (PJS)

- autozómovo dominantná dedičnosť
- frekvencia 1/30 000
- počet polypov <20 (hamartomatózne, tenké/hrubé črevo, žalúdok)
- periorálna/bukálna hyperpigmentácia (95% pacientov)
- ↑ penetrancia (70% riziko KRK)  
(prsník, GIT, pankreas, vaječníky, maternica, pľúca, testes)
- zárodočné mutácie génu *STK11*



PJS polyp s vejárovito prerastajúcou svalovinou



### Kritéria podľa Tomlinsona a Houlstona\*

- 2 alebo viac hamartomatózných polypov v GIT
- 1 hamartomatózný polyp a rodinná história PJS
- 1 hamartomatózný polyp a pigmentácia

\* Peutz-Jeghers syndrome, Tomlinson & Houlston, J Med Genet 1997;34:1007-1011

# Hamartomatózne polypózy

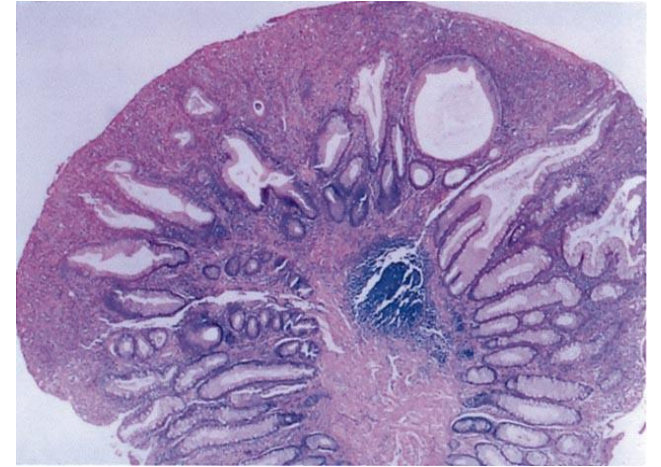
## Juvenilný polypózny syndróm (JPS)

- autozómovo dominantná dedičnosť
- frekvencia 1/100 000
- ~ 5 až >100 polypov (juvenilné)
  - hrubé črevo > konečník > žalúdok > tenké črevo
- sporadický solitárny juvenilný polyp (2% detí, benígne)
- 2/3 pacientov manifestuje do 20 r. (Ø 18 r.)
- prolapsy rektálnych polypov
- symptómy hereditárnej hemoragickej teleangiektázie (HHT)
- >90% penetrancia (~ 70% riziko KRK)
  - ↑riziko malignity (prsník, GIT, pankreas)
- zárodočné mutácie génov *SMAD4* a *BMPR1A*

### Diagnostické kritériá pre JPS\*

1. >5 juvenilných polypov v kolorekte
2. mnohopočetné JP v celom GIT
3. 1 alebo viac JP a pozitívna rodinná história JPS

➤ základný manažment pre PJS a JPS – začiatok testovania a skrining už v detskom veku



juvenilný polyp s cysticky dilatovanými žliazkami



mukokutánne vaskulárne dysplázie

# Hamartomatózne polypózy

## Cowdenovej syndróm (CS/PHTS)

- autozómovo dominantná dedičnosť
  - frekvencia 1/200 000
  - >90% pacientov má polypózu GIT (rôzna histológia)
  - patognomický znak – mukokutánne lézie:
    - papilomatóza v ústnej dutine
    - palmoplantárna keratóza
    - tricholemómy na tvári a vo vlasatej časti hlavy
  - ↑riziko malignity (prsník, štítna žľaza, endometrium, hr. črevo)
  - iné symptómy: makrocefália, autizmus, lipomatóza, vaskulárne anomálie
  - zárodočné mutácie génu *PTEN*
- základný manažment prispôbený podľa osobnej OA a RA
- základ: skríning prsníka, štítnej žľazy a GIT



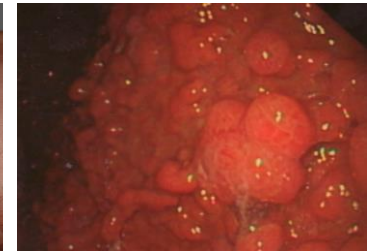
Papilomatóza pier



Rozbrázdnený jazyk



Akrálne keratózy



Hyperplastické polypy žalúdku

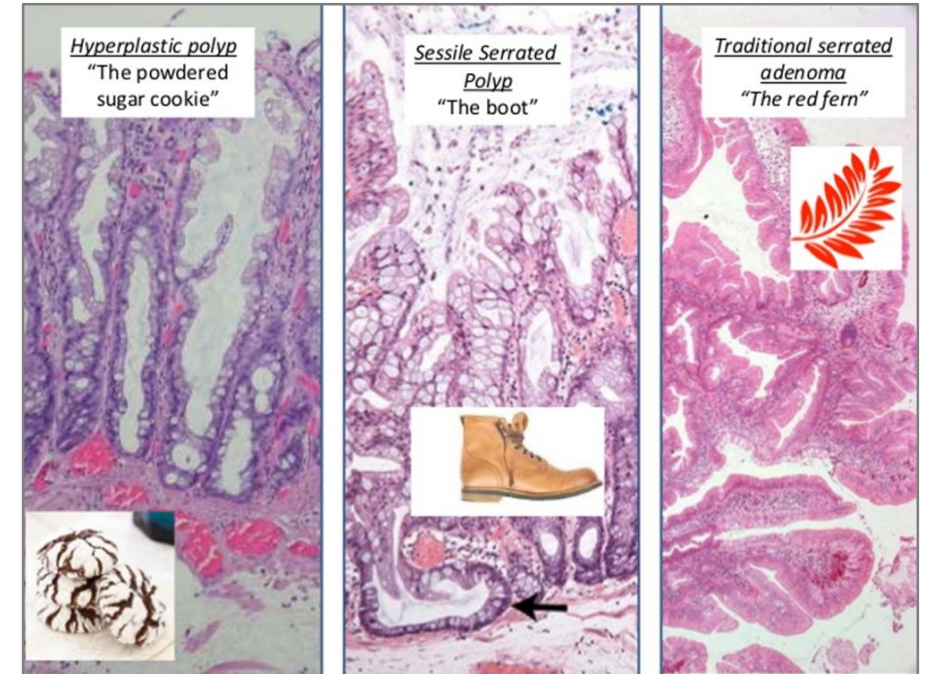
# „Serrated“ polypózny syndróm (SPS)

## Charakteristika

- polypóza (serátne polypy) so ↑ rizikom KRK
- kauzálna príčina a dedičnosť SPS ???
- 5-50% celoživotné riziko KRK

### ➤ Klasifikácia serátnych polypov

- HP (hyperplastic polyp): mikrovezikulárny typ  
typ bohatý na pohárikovité bb  
typ chudobný na mucín } 25 %
- SSA (sessile serrated adenoma): bez cytologickej dysplázie  
s cytologickou dyspláziou } 5 %
- TSA (traditional serrated adenoma): bez konvenčnej dysplázie  
s konvenčnou dyspláziou } 0,1 %



prekursor karcinómu

# „Serrated“ polypózný syndróm (SPS)

## Diagnostika a manažment

### ➤ genetická analýza

serátne polypy dg. u pacientov s mutáciami v rôznych génoch

*MUTYH, PTEN, SMAD4, BMPR1A, GREM1, MMR* - panelové testovanie

### Diagnostické kritériá pre SPS\*

1.  $\geq 5$  serátnych polypov proximálne od sigmy ( $\geq 2$  z nich  $> 10$  mm)
2.  $\geq 20$  serátnych polypov pozdĺž celého hrubého čreva
3.  $\geq 1$  serátny polyp proximálne od sigmy a prvostupňový príbuzný s SPS

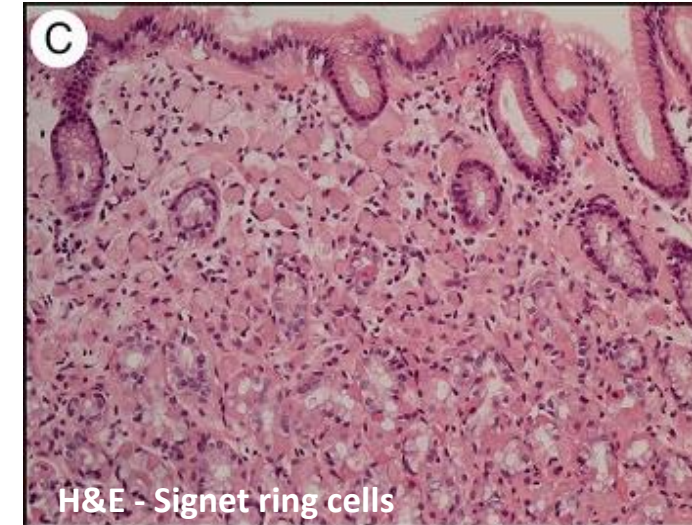
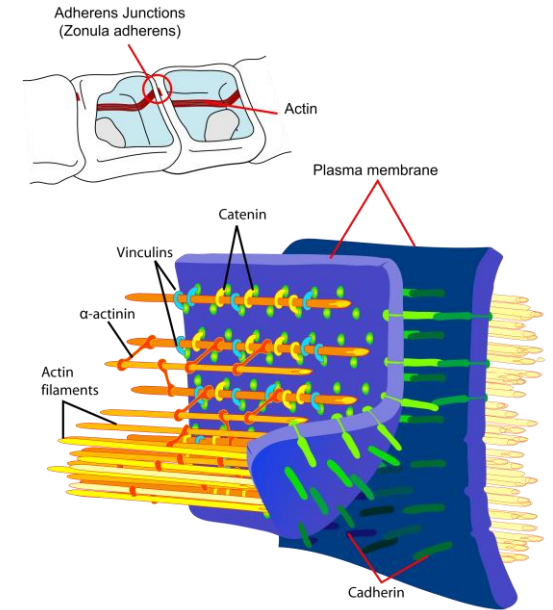
### ➤ základný manažment:

- kolonoskopia 1-3 r. interval, resp. podľa nálezu (polypektómia všetkých polypov  $> 5$  mm)
- SSA/TSA s dyspláziou (hlavne proximálne) sú ťažko viditeľné s rýchlou progresiou
- príbuzní: preventívna kolonoskopia od 40. roku života, resp. podľa RA

# Hereditárne nádory TT - karcinóm žalúdka (GC)

## Hereditárny difúzny karcinóm žalúdka (HDGC)

- autozómovo dominantná dedičnosť
- charakteristická neskorá diagnostika a zlá prognóza
- ~ 80% celoživotné riziko vzniku HDGC (vs. sporadický GC - ~ 1% riziko)
- ♀ 60% riziko vzniku lobulárneho karcinómu prsníka (LBC)
- zárodočné mutácie génu *CDH1*



# Hereditárne nádory TT - karcinóm žalúdka (GC)

## Hereditárny difúzny karcinóm žalúdka (HDGC)

### Diagnostické kritériá pre HDGC\*

vrátané 1- al. 2-stupňových príbuzných

1. dva prípady GC v rodine, aspoň jeden z nich HDGC (bez ohľadu na vek)
2. HDGC dg. <40 r.
3. OA al. RA HDGC a LBC, jeden z nich dg. <50 r.

### ➤ základný manažment

- bežné endoskopické vyšetrenie neefektívne pre dg. ochorenia v skorom štádiu (podslizničné šírenie)
- profylaktická gastrektómia – jediné spoľahlivé preventívne opatrenie u nositeľa patogénneho variantu (zvyčajne 5 rokov skôr ako bolo dg. prvé ochorenie (HDGC) v rodine)
- začiatok skríningu (MRI) prsníka v 30 rokoch, resp. 5 rokov skôr ako bolo dg. prvé ochorenie v rodine

# Hereditárne nádory TT (karcinóm pankreasu-PC)

## Familiárny karcinóm pankreasu (FPC)

- hereditárny PC „neexistuje“ v pravom slova zmysle (ako hlavná a dominantná malignita v RA)
- ~ 10% prípadov PC je „genetických“, avšak len ~ 20% známy nádor predispozičný sy.
- rizikové faktory: ↑vek, fajčenie, alkohol, chronická pankreatitída, životospráva, diabetes
- doživotné riziko PC – 1% (sporadický) vs. 32% (familiárny), rastie s počtom príbuzných s PC

### ➤ definícia FPC - dvaja 1-stupňoví príbuzní s karcinómom pankreasu

#### Diagnostické kritériá pre FPC\*

označenie „tých“ s rizikom FPC

1. v RA potvrdený známy genetický syndróm s ↑rizikom vzniku PC
2. jedinec s dvoma príbuznými s PC, pričom jeden z nich je 1-st. príbuzný
3. jedinec s  $\geq 3$  príbuznými s PC
4. pacient s potvrdenou hereditárnou pankreatitídou

- ✓ samotný výskyt PC – susp. pre HBOC syndróm (*BRCA1/2*)
- ✓ PC + malígny melanóm/mnohopočetné dysplastické névy – susp. familiárny melanóm (*CDKN2A*)



# Hereditárne nádory TT (karcinóm pankreasu-PC)

## Syndrómy asociované s PC a riziko vzniku PC\*

Syndrómy s rizikom vzniku PC	Zvýšené riziko PC	Gén/y
Familiálny melanóm	13-39x	<i>CDKN2A</i>
HBOC	2-3x <i>BRCA1</i> , 9x <i>BRCA2</i>	<i>BRCA1/2</i>
Familiálny karc. prsníka	?	<i>PALB2</i>
FAP	5x	<i>APC</i>
Lynchov sy	9-11x	<i>MLH1, MSH2/6, PMS2</i>
Peutz-Jeghersov sy	132x	<i>STK11</i>
hereditárna pankreatitída	53x	<i>PRSS1, SPINK1</i>
Familiálny karc. prsníka	3x	<i>ATM</i>
Familiárny PC		
jeden al. dvaja 1-stup. príbuzní s PC	4-7x	
≥ traja 1-stup. príbuzní s PC	17-32x	

# Hereditárne nádory TT (karcinóm pankreasu-PC)

## Familiárny karcinóm pankreasu (FPC)

### ➤ diagnostika

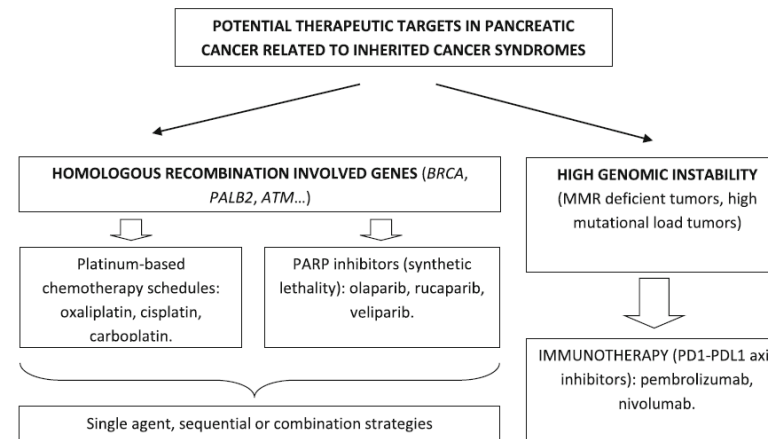
- genetické testovanie u pacientov s FPC zahŕňa min. analýzu génov: *BRCA1/2*, *PALB2* a *ATM*
- iné genetické predispozície (FAMMM, LS, FAP, PJS, hereditárna pankreatitída) – testovanie len v prípade výskytu iných pridružených klinických symptómov v OA a/al. RA, asociovaných s konkrétnym sy

### ➤ základný manažment

- sledovanie PC u jedincov s potvrdeným patogénnym variantom v RA a/al. FPC (UZ a/al. MRI, 1x ročne – začiatok v 50 r., resp. 10 rokov skôr ako najskorší výskyt PC v RA)
- nositelia pat. variantu v géne *STK11* (PJS sy) – začiatok skríningu v 35 r.

### ➤ možnosti terapie

- chemoterapia (HR deficiencia)
- PARP inhibítory (HR deficiencia)
- imunoterapia (MMR deficiencia)



# Hereditárne nádory TT (bez špecifikácie)

## Gény asociované so ↑ rizikom vzniku KRK/polypózy

- POLD1 - polymeráza  $\delta$  - polypóza a KRK (MSS) pred 40 r., TMB, iné malignity (prsník, endometrium)
- POLE - polymeráza  $\epsilon$  - polypóza a KRK (MSS) pred 40 r., TMB
- GREM1 - gremlin 1 - antagonista BMP (bone morphogenic protein)  
polypóza s rôznou histológiou polypov (HMPS1), bez extrakolickej manifestácie
- AXIN2 - súčasť komplexu s APC a GSK3 $\beta$  = destabilizácia  $\beta$ -catenínu, (KRK, oligodontia)
- NTHL1 (AR) - endonukleáza III-like proteín (BER) - polypóza pripomínajúca AFAP (FAP3)
- MSH3 (AR) - súčasť MMR, komplex s MSH2 proteínom - polypóza pripomínajúca AFAP (FAP4)  
- iné malignity (endometrium)

### ➤ základný manažment

- kolonoskopia od 25-30 roku (polypy prítomné - opak. á 1 ročne, polypy neprítomné - opak. á 2-3 roky)
- chirurgické riešenie individuálne podľa závažnosti ochorenia

# Indície pre hereditárnu formu ochorenia TT

## Kedy konzultovať klinického genetika?

### ➤ Polypóza GIT-u

- >10 adenomatóznych polypov
- non-adenomatózne polypy (hamartomatózne, juvenilné, hyperplastické, serátne, iné ...)
- polypóza GIT-u + nádorové ochorenie (GIT, maternica, prsník, vaječník, iné ...)

### ➤ Bez polypózy GIT-u

- KRK vo veku  $\leq 50$  rokov
- KRK bez ohľadu na vek + synchronne/metachrónne nádory KRK
- KRK bez ohľadu na vek + iné malignity/polypóza v RA
- KRK bez ohľadu na vek + abnormálny nález skriningovým vyšetrením (IHC, MSI)

➤ agresívna fibromatóza (dezmoidy) → analýza *CTNNB1* v nádorovom tkanive

➤ polypóza/nádor žalúdka (hlavne u pacientov dg. vo veku <50 rokov)

➤ duktálny karcinóm pankreasu (hlavne u pacientov dg. vo veku <65 rokov)

# Ďakujem za pozornosť

